

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ, МОЛОДЕЖИ И СПОРТА УКРАИНЫ
ДНЕПРОПЕТРОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени ОЛЕСЯ ГОНЧАРА

*95-летию Днепропетровского
национального университета посвящается*

Л. И. Касьян, В. А. Пальчиков, А. В. Токарь

ОКСАЗАГЕТЕРОЦИКЛЫ НА ОСНОВЕ АМИНОСПИРТОВ, ЭПОКСИДОВ И АЗИРИДИНОВ

МОНОГРАФИЯ

Днепропетровск
Издательство ДНУ
2012

УДК 547.7+547.867
ББК 24.236
К 28

*Печатается по решению ученого совета
Днепропетровского национального университета
Протокол № 3 от 31 октября 2011 г.*

Рецензенты:

доктор химических наук, профессор **В. И. Марков**;
доктор химических наук, профессор **А. В. Харченко**

Систематизированы методы получения 3–7-членных оксазаетероциклов различных типов (азиридинов, азетидинов, пирролидинов, пиперидинов, азепанов, 1,3-оксазолидинов, 1,3-оксазолинов, 1,3-оксазолидин-2-онов и морфолинов). Проведен анализ реакционной способности последних по отношению к реагентам различной природы, приведены результаты изучения их биологической активности. Обсуждены теоретические аспекты изучения структуры и механизмов реакций образования и трансформации данных соединений. Приведены наиболее эффективные методики синтеза указанных гетероциклов.

Книга может представить интерес для научных сотрудников, аспирантов, магистров, а также всех, кто интересуется органическим синтезом, стереохимией, биологической активностью и реакционной способностью оксазаетероциклических соединений.

Касьян Л. И.

К 28 Оксазаетероциклы на основе аминоспиртов, эпоксидов и азиридинов / Л. И. Касьян, В. А. Пальчиков, А. В. Токарь. – Д. : Изд-во ДНУ, 2012. – 644 с.

ISBN 978-966-551-388-9

Систематизовано методи отримання 3–7-членних оксазаетероциклів різних типів (азиридинів, азетидинів, пірролідинів, піперидинів, азепанів, 1,3-оксазолідинів, 1,3-оксазолінів, 1,3-оксазолідин-2-онів та морфолінів). Проведено аналіз реакційної здатності останніх відносно реагентів різних типів, наведено результати вивчення їх біологічної активності. Обговорено теоретичні аспекти вивчення структури та механізмів реакцій утворення і трансформації цих сполук. Наведено найбільш ефективні методики синтезу вказаних гетероциклів.

Для наукових працівників, аспірантів, магістрів і студентів, а також усіх, хто цікавиться органічним синтезом, стереохімією, біологічною активністю та реакційною здатністю оксазаетероциклічних сполук.

**УДК 547.7+547.867
ББК 24.236**

ISBN 978-966-551-388-9

© Л. И. Касьян, В. А. Пальчиков,
А. В. Токарь, 2012
© Издательство ДНУ, оформление, 2012

Одним успехом жить нельзя, важно получать удовольствие от работы постоянно: все поражения и победы – части одного целого.

Роберт Бёрнс Вудворд, лауреат Нобелевской премии по химии 1965 г. за выдающийся вклад в искусство органического синтеза

ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящая книга предназначена для студентов, аспирантов-химиков и научных сотрудников, специализирующихся в области тонкого органического синтеза, и является попыткой обобщения и систематизации современных литературных данных, касающихся методов синтеза, химических превращений и биологических свойств представителей таких важнейших классов гетероциклических соединений как азиридины, азетидины, пирролидины, пиперидины, азапаны, 1,3-оксазолидины, 1,3-оксазолины, 1,3-оксазолидин-2-оны и морфолины.

Неослабеваемый интерес исследователей к насыщенным и ненасыщенным оксазетероциклическим соединениям обусловлен возможностью применения их в качестве биологически активных веществ, ценных реагентов, катализаторов, хиральных лигандов в асимметрических синтезах и т. д. Необходимо отметить, что наличие дополнительных реакционноспособных группировок (двойной связи, гидроксильной- и аминогруппы, эпоксидного цикла и др.) предопределяет широкий синтетический потенциал обсуждаемых исходных реагентов.

Монография включает семь разделов, для удобства разделы расположены по увеличению размера гетероцикла и по мере накопления в нем гетероатомов. В первом разделе приведены основные синтетические методы, используемые для получения азиридинов, особое внимание уделено реакциям азиридинов с нуклеофилами, молекулярным перегруппировкам и превращению азиридинов в другие циклические системы.

Второй раздел посвящен анализу методов синтеза и направлений функционализации азетидинов, особое внимание уделено вопросу биологической активности соединений этого ряда.

В третьем разделе описаны основные методы получения пяти-семичленных азациклоалканов на основе аминоспиртов, эпоксидов и азиридинов.

В четвертом, пятом и шестом разделах обсуждены все базовые методы синтеза пятичленных 1,3-оксазетероциклов, проанализированы возможности использования последних для создания новых гетероциклических соединений, приведены данные об их биологической активности.

Седьмой раздел монографии посвящен 1,4-оксазинам (морфолинам) и их карбонилсодержащим аналогам (морфолонам и морфолиндиолам). Приведены основные синтетические методы, используемые для получения этих систем, показаны направления их дальнейшей функционализации и пути использования в медицинской и синтетической органической химии.

Во всех разделах в качестве базовых исходных веществ использованы аминоспирты (в подавляющем большинстве случаев вицинальные) и их ближайшие производные, также значительное внимание уделено синтетическим методам с использованием их предшественников – эпоксидных соединений и азиридинов. В ряде случаев проанализировано влияние структуры исходного соединения на направ-

ление реакции, обсуждена связь биологического действия гетероциклов и их производных со структурой, упомянуты наиболее известные фармпрепараты, указаны природные источники рассматриваемых гетероциклических систем. Важно, что каждый раздел оканчивается подборкой наиболее простых и эффективных методов синтеза соответствующих гетероциклов, что делает возможным использование данной книги в качестве практического пособия.

Монография содержит обсуждение доступной отечественной и зарубежной литературы по 2010 год включительно (более 2 000 оригинальных источников); особое внимание уделено работам последних двух десятилетий. Наиболее интересные и актуальные проблемы синтеза обсуждаемых гетероциклов опубликованы нами в виде серии обзоров в Журнале органической химии (ЖОрХ. **2010**, 46 (1), 7–43; **2011**, 47 (6), 791–829; **2011**, 47 (11), 1585–1622).

Поскольку охватить в одной книге весь материал по химии гетероциклов не представляется возможным, авторы ни в коей мере не претендуют на исчерпывающую полноту изложения всех проблем синтеза и биологической активности указанных типов гетероциклических систем, и с благодарностью отнесутся к пожеланиям и критическим замечаниям, которые возникнут у читателей при анализе предложенного материала.

*Л. И. Касьян
В. А. Пальчиков
А. В. Токарь*

Non efficit doctos librorum copia

Раздел 1

АЗИРИДИНЫ НА ОСНОВЕ АМИНОСПИРТОВ И ИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

1.1. ВВЕДЕНИЕ

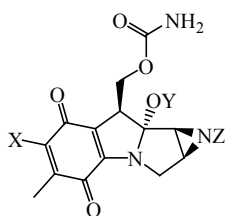
Азиридины были среди первых гетероциклов, полученных синтетическим путем; они занимают особое место в органической химии и связаны с наиболее современными направлениями ее развития, в частности, синтезом ценных лигандов для осуществления стереоселективных превращений [1–7], редких реагентов (замещенных азиридино[60]фуллеренов [8; 9], ортогонально защищенных оптически чистых β -аминокислот, напряженных аналогов фенилаланина [10]) и, прежде всего, – разнообразных биологически активных соединений.

С 60-х годов прошлого века известно, что этиленимин и его производные по биологической активности и разностороннему характеру воздействия на живые организмы (токсичности, мутагенезу, цитостатическим свойствам) превосходят все известные химические соединения. Биологический эффект производных этиленимина широко используется в различных областях науки и заслуживает внимательного рассмотрения. Особенно важна открытая у производных этиленимина способность препятствовать делению (митозу) растительных и животных клеток. Цитостатическая активность азиридинов используется при лечении неопластических заболеваний – рака, саркомы, злокачественных болезней крови [11; 12].

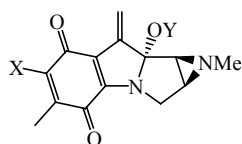
Достойны упоминания, прежде всего, следующие аспекты проблемы:

- изучение биологически активных природных соединений, содержащих азиридиновый фрагмент;
- разработка новых лекарственных средств со структурой замещенных азиридинов;
- создание лекарств на основе продуктов трансформации молекул с азиридиновым фрагментом.

Наиболее известными природными соединениями, содержащими азиридиновый фрагмент, являются митозаны, сочетающие силу действия с высокой избирательностью [13].



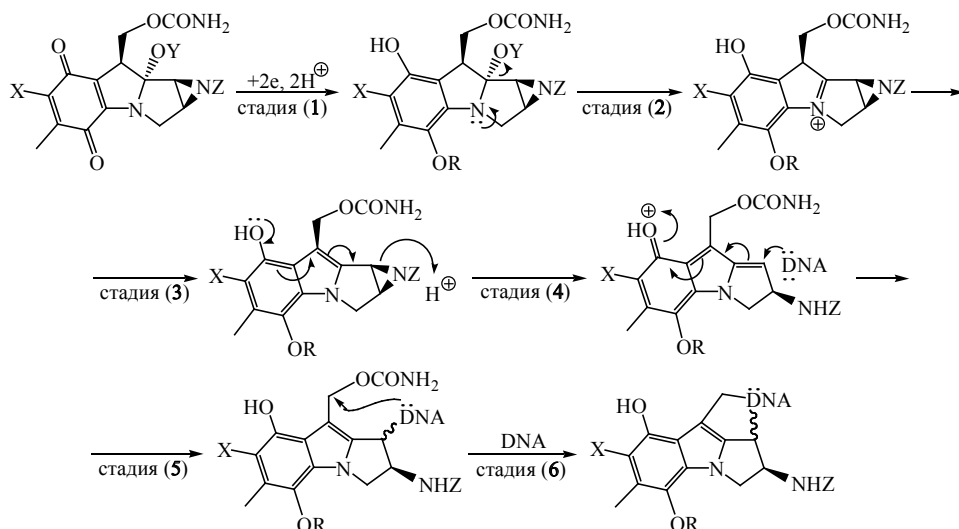
Митомицин А (X=OMe, Y=Me, Z=H)
Митомицин В (X=OMe, Y=H, Z=Me)
Митомицин С (X=NH₂, Y=Me, Z=H)
Порфирамицин (X=NH₂, Y=Me, Z=Me)



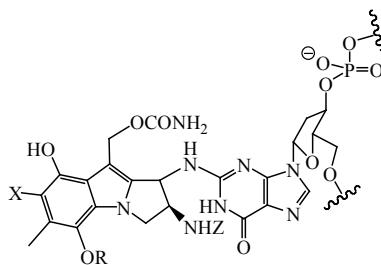
Митомицин G (X=NH₂, Y=Me)
Митомицин H (X=OMe, Y=H)
Митомицин K (X=OMe, Y=Me)

Митозаны, которые впервые были выделены из почвенных экстрактов *Streptomyces verticillatus*, проявляют противораковую и противомикробную актив-

ность. Исследования показали, что за противораковую активность отвечает именно азиридиновый цикл. Митозаны – один из немногих классов природных антибиотиков, проявляющих одинаковое действие как *in vivo*, так и *in vitro*; они используют биовосстановительную активацию для алкилирования молекул ДНК.

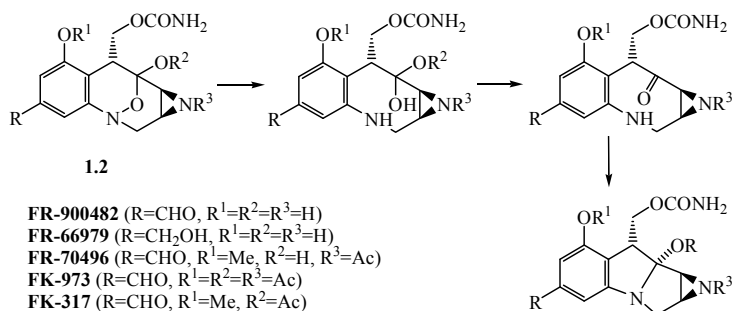


На первой стадии соединения из нативной хиноновой формы превращаются в гидрохиноны; на пятой – молекулы ДНК алкилируются за счет раскрытия азиридинового цикла с последующим перекрестным связыванием групп. Соединения (1.1) были выделены из клеток, обработанных митомицинами.

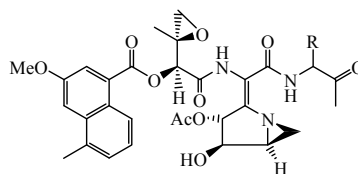


1.1

Родственными соединениям с противораковой активностью являются субстраты FR и FK (1.2) [14]. Структурно отличным классом природных замещенных азиридинов, выделенных из *Streptomyces grieseofuscus* S42227, является семейство азиномицина (1.3) [15].



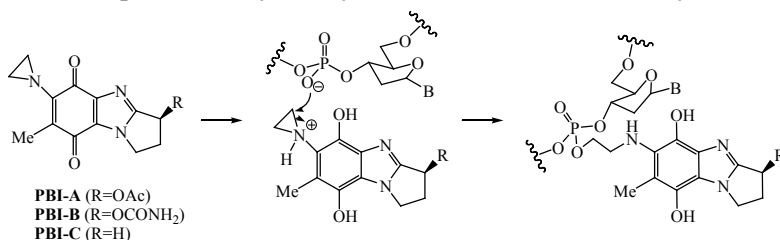
Азиномицин А (R=H)
Азиномицин В (R=CHO)



1.3

Эта группа соединений обладает широким спектром активности по отношению к раковым заболеваниям, включая твердые опухоли; их активность зависит от способности взаимодействовать с ДНК за счет как азиридинового, так и эпоксидного цикла. В настоящее время неясно, какая из этих двух реакций имеет приоритет в случае перекрестного связывания с ДНК. Синтетические подходы к интермедиатам, необходимым для получения соединений этой группы, описаны в работах [1; 16].

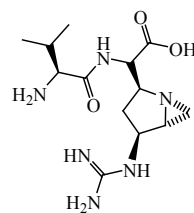
Группа соединений PBI образует другой тип продуктов алкилирования ДНК [17], которое осуществляется через фосфатную группу, в отличие от атаки атомом азота пурина по азиридиновому циклу, как это имело место в случаях с митозаном.



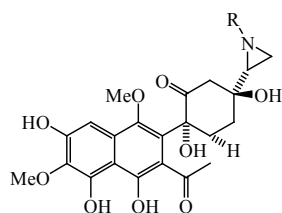
К природным противораковым агентам относятся миразиридин, фицелломицин, азицемицины А и В, мадуропептин.



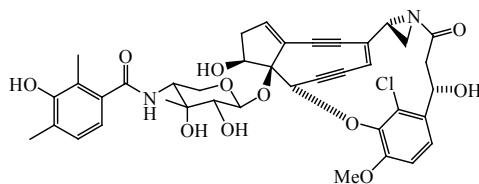
Миразиридин



Фицелломицин



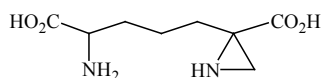
Азицемицин А (R=H)
Азицемицин В (R=Me)



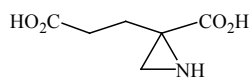
Мадуропептин

Все упомянутые группы соединений привлекли в последние годы устойчивый интерес как средства противораковой терапии [18].

Мощные противораковые агенты получают синтетическим путем, например, азиридин (1.4) – необратимый ингибитор бактериального фермента эписемазы диаминопимелиновой кислоты [19], а соединение (1.5) – необратимый ингибитор глутамат рацемазы [20].

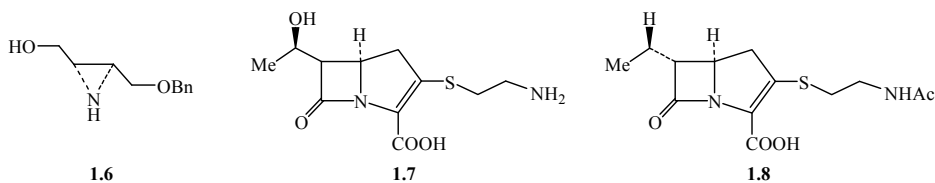


1.4

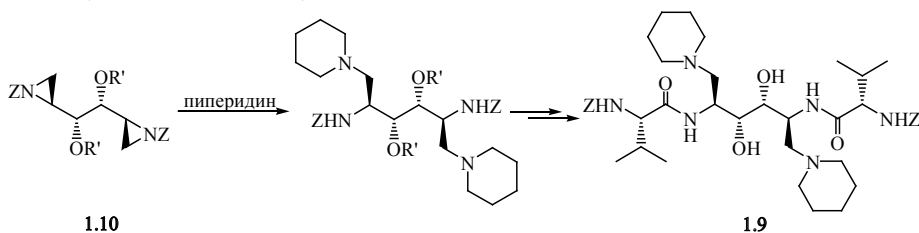


1.5

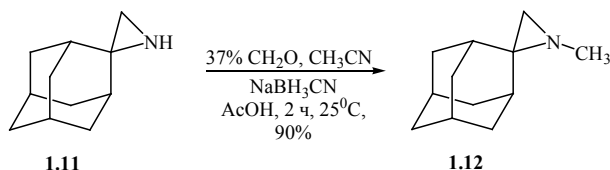
Трансформацией азиридина (**1.6**) получены антибиотики тиенамицин (**1.7**) и (+)-PS-5 (**1.8**), причем первый из них ранее был изолирован из *Streptomyces cattleya* [21; 22].



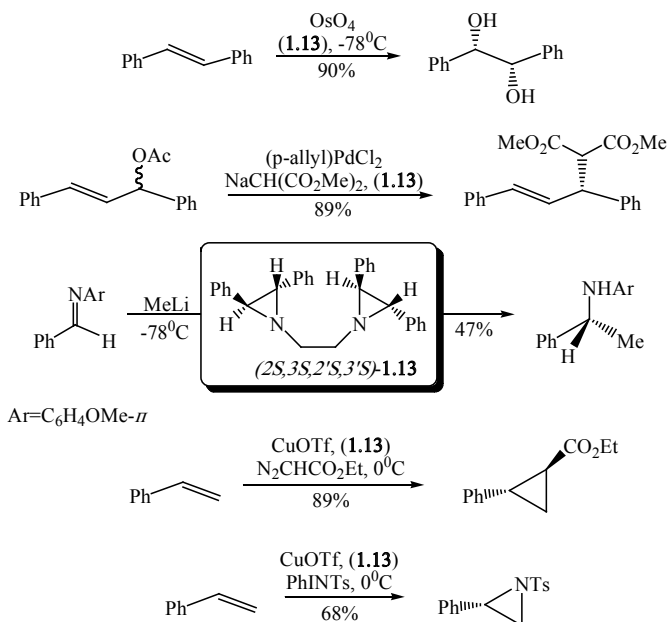
Кроме карциностатического и бактериостатического действия природных и синтетических соединений с фрагментами этиленimina для них и их производных в ряде случаев характерна противовирусная активность. В работах [23; 24] приведена схема синтеза ингибитора ВИЧ-1 протеазы (**1.9**) на основе хирального бис-азиридина (**1.10**, Z = BnOCO).



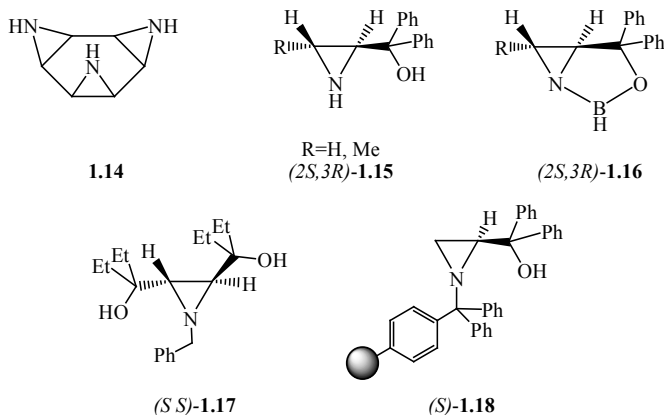
Противовирусные свойства изучены на примере азиридинов (**1.11**, **1.12**), включающих адамантановые каркасы [25]. Схема синтеза соединения (**1.12**) приведена ниже:



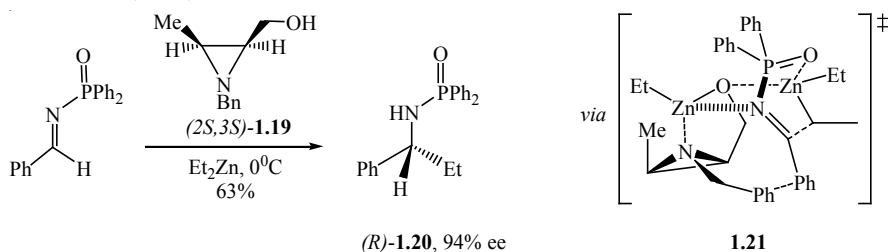
Бис-азиридин [(2*S*,3*S*,2'*S*,3'*S*)-**1.13**] продемонстрировал превосходные характеристики лиганда в ряде асимметрических синтезов [2; 4–7].



Свойства лигандов в каталитических реакциях проявил синтезированный Принцбахом [26] *трис*-азиридин (**1.14**), а также другие соединения с азиридиновыми фрагментами (**1.15–1.18**) [2; 27–30].



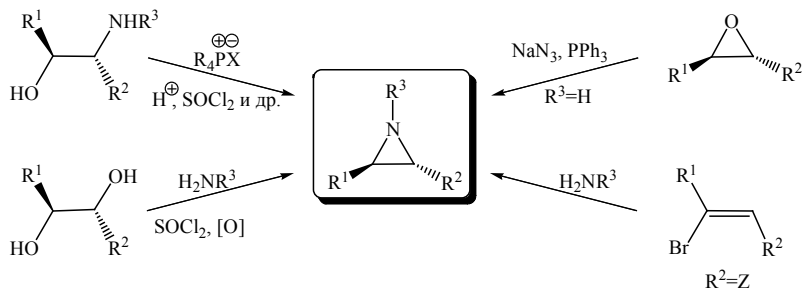
Азиридин [(2*S*,3*S*)-**1.19**] обеспечил высокую энантиоселективность синтеза фосфамида (**1.20**) [31]. Ниже представлена структура соответствующего переходного состояния (**1.21**).



1.2. ОСНОВНЫЕ ПУТИ СИНТЕЗА АЗИРИДИНОВ

В настоящее время наблюдается разработка и усовершенствование методов синтеза азиридинов на основе разнообразных предшественников – amino- и азидо-алкоголей, оксиранов и других гетероциклических систем, разнообразных непредельных соединений. Результаты исследований отражены в многочисленных обзорах [1; 2; 12; 13; 32–37]. В работе [38] деаминирование и дегидратация протонированных форм 1,2-аминоэтанола, 1,3-аминопропанола, 1,4-аминобутанола и 1,5-аминопентанола в газовой фазе исследованы при помощи масс-спектральных и квантово-химических расчетных методов.

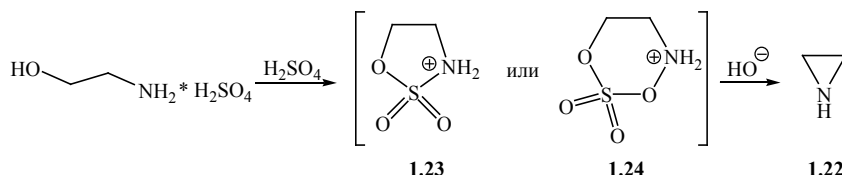
Как уже отмечалось выше, в качестве предшественников азиридинов рассматривают в первую очередь аминокислоты, а также эпоксидные соединения, вицинальные диолы и непредельные структуры [33].



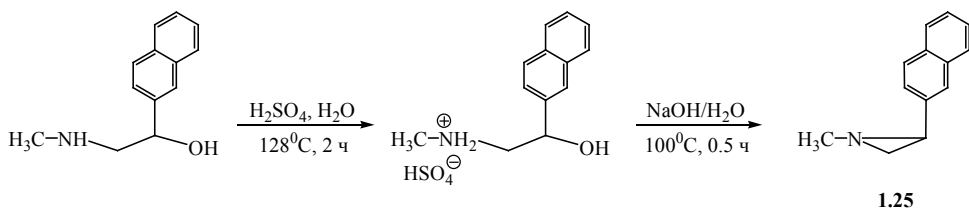
Одним из наиболее доступных и одновременно многообещающих методов синтеза представляется получение азиридинов из аминспиртов, синтетические возможности которых все еще остаются не до конца изученными.

1.2.1. Формирование уходящих групп в молекулах аминок- и азидоалкоголей

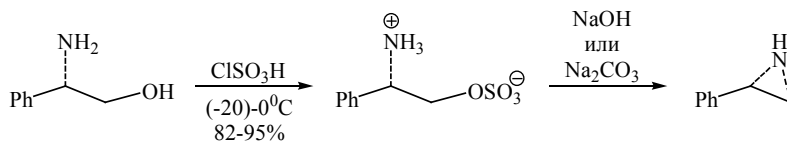
Превращение аминспиртов в азиридины последовательно изучается начиная с работ Габриеля и Венкера в конце XIX века [11; 37]. Общая концепция синтеза азиридинов на основе 1,2-аминоалкоголей в качестве предшественников включает активацию гидроксильной группы на первом этапе превращения с последующим ее внутримолекулярным замещением при участии азотсодержащей функции. В частности, синтез простейшего азиридина (**1.22**) по Венкеру включает образование промежуточного циклического сульфата (**1.23**) или сульфамидата (**1.24**) [34].



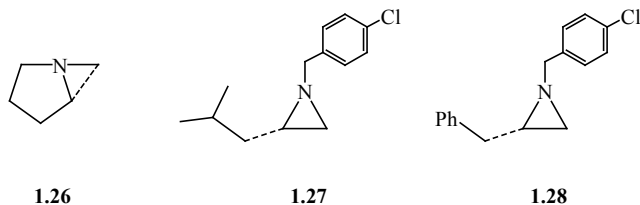
Сходным образом осуществляется получение β -нафтилсодержащего *N*-метилэтиленмина (**1.25**).



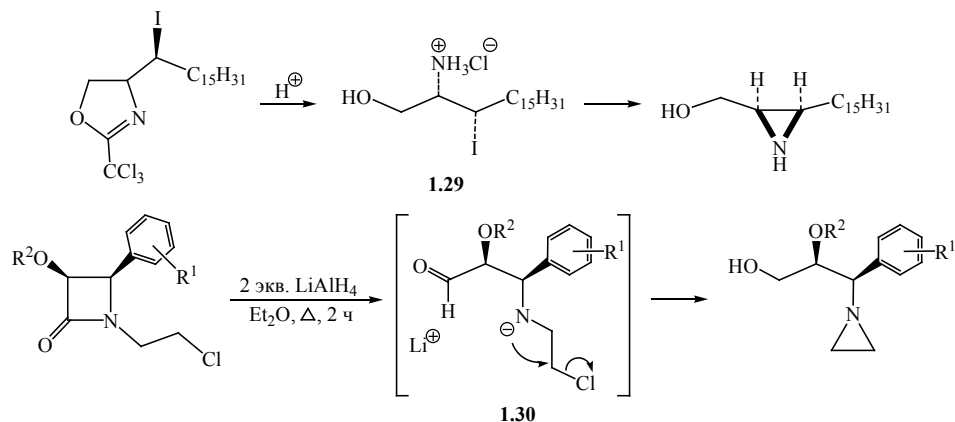
В 2010 г. группе китайских ученых удалось смягчить условия и повысить эффективность протекания реакции Венкера [39].



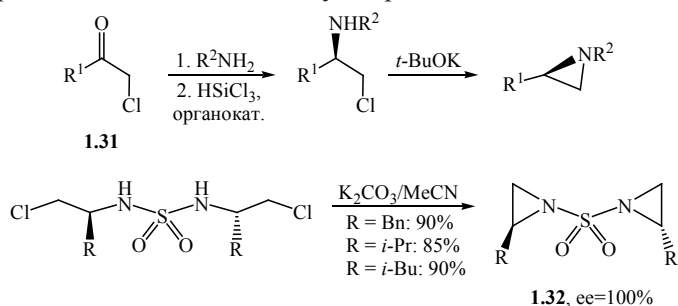
В реакции прекрасно проявили себя различные растворители, такие как Et_2O , ТГФ, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , MeCN и их смеси. Удачно превращены в азиридины (**1.26–1.28**) вторичные амины. При этом выходы продуктов составили 75, 56 и 54 % соответственно [39].



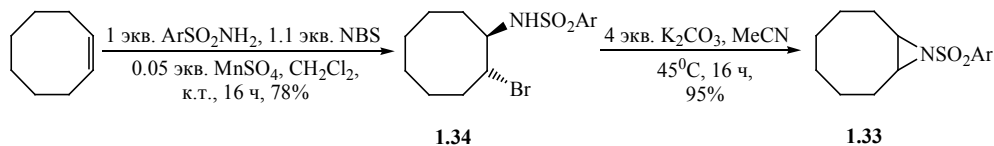
В качестве предшественников азиридинов неоднократно выступали алкилгалогениды (**1.29**, **1.30**, $\text{R}^1 = \text{H}$, 4-Cl, 4-Me, 3-OMe, 4-OMe, $\text{R}^2 = \text{Me}$, Bn, Ph) [40; 41].



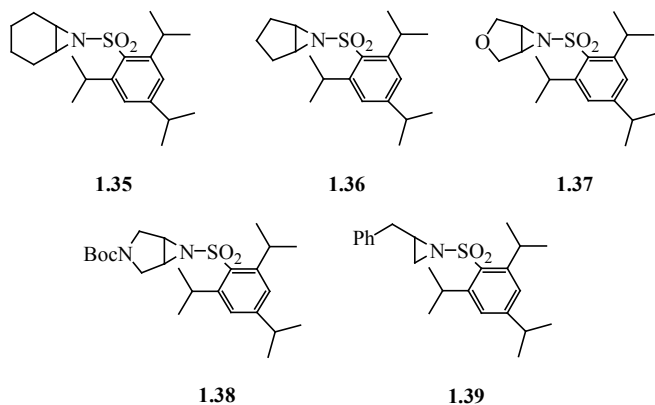
В [42] изучено восстановительное аминирование α -хлоркетонов (**1.31**). В работе [43] из симметричных диалогенидов получен ряд замещенных бис-азиридинов (**1.32**).



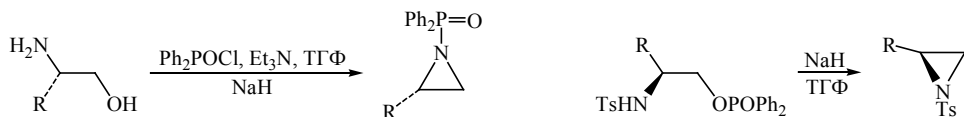
Для получения азиридина (**1.33**, $\text{Ar} = 2,4,6\text{-}(i\text{-Pr})_3\text{C}_6\text{H}_2$) в 2003 г. разработана удобная методика, включающая синтез промежуточного *транс*-бром-сульфонамида (**1.34**) [44].



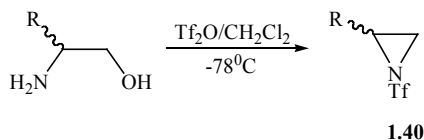
По этому пути [44; 45] получена группа стерически затрудненных азиридинов (**1.35–1.39**).



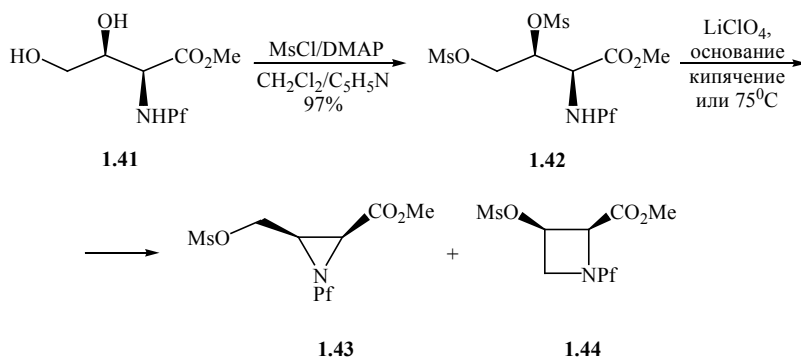
Однако ведущая роль среди уходящих групп по праву принадлежит замещенным гидроксилам, включающим мощные электроноакцепторные группировки, такие как OPh_2 , OSO_2CF_3 , OTs , OMs и др. [3; 32; 46].



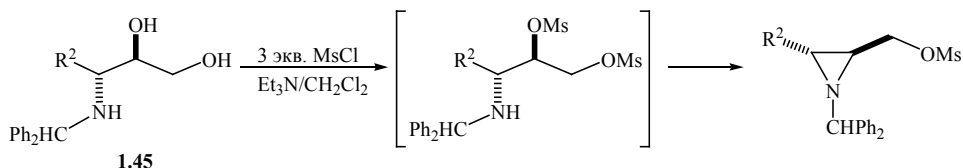
Образование азиридинов (**1.40**) из аминокспиртов в мягких условиях происходит под действием ангидрида трифторуксусной кислоты [3].



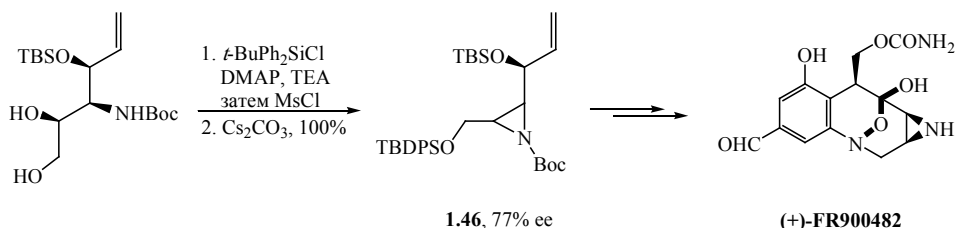
Формирование азиридинового цикла в ряде случаев оказывается чувствительным к условиям гетероциклизации. Так, обработка соединения (**1.41**) мезилхлоридом и DMAP привела к бис-мезилату (**1.42**), попытка циклизации которого с помощью Et_3N не привела к азиридину (**1.43**). Добавление перхлората лития позволило получить целевой продукт в смеси с азетидином (**1.44**) [16].



Родственный аминокодиол (**1.45**) в подобной реакции ведет себя более избирательно [47].

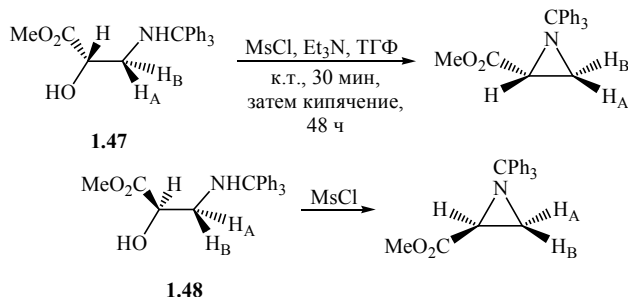


В 2008 г. Трост и О'Бойл осуществили синтез азиридина (**1.46**), на основе которого был получен противораковый антибиотик (+)-FR900482 [32; 48].

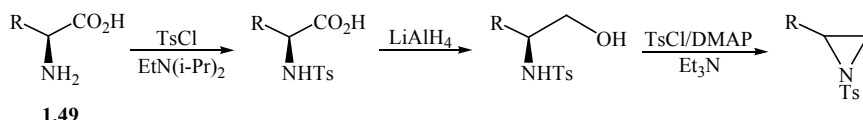


В работе [49] в качестве уходящей использована фенилселенильная группа.

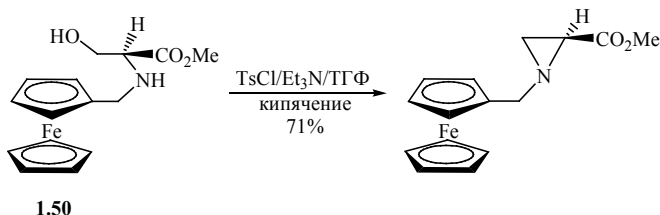
Наряду с отмеченным ранее хемоселективным характером гетероциклизации аминокодиолов и их производных значительный интерес представляет также отчетливо выраженная стереоспецифичность образования азиридинов, которая находит свое отражение в инверсии конфигурации при атоме C^2 энантиомеров (**1.47**, **1.48**) в условиях реакции с мезилхлоридом [50].



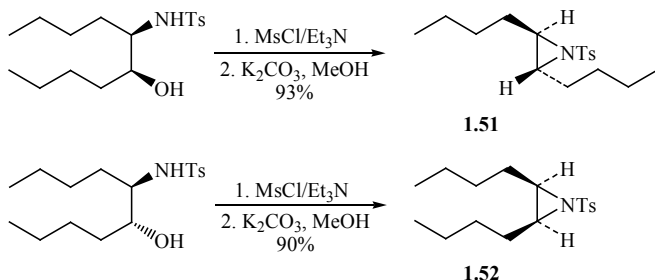
Трансформация рацемических и энантимерно чистых аминокислот (**1.49**) в азиридины происходит по схеме [33; 34; 51]:



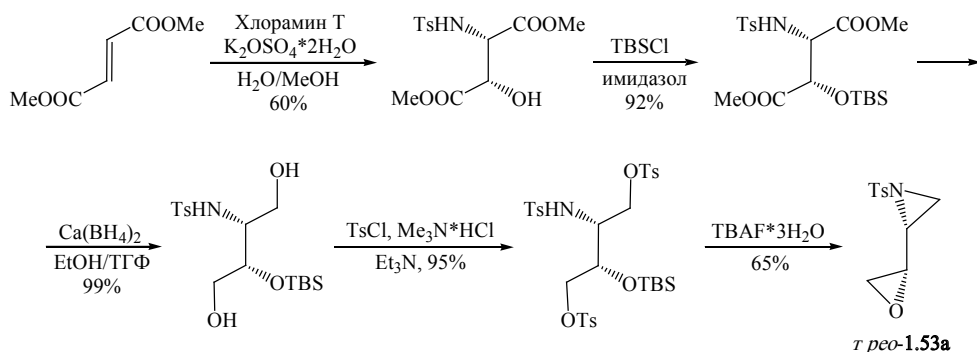
Разработаны методики как *one-pot*, так и пошаговых синтезов [52–54]. Согласно одной из них, сложный эфир серина (**1.50**) превращен в азиридин-2-карбоксилат [53].



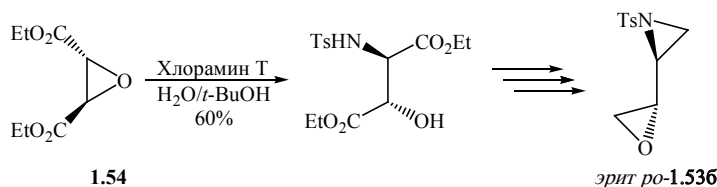
Стереоспецифическое образование *N*-тозилазиридинов (**1.51**, **1.52**) из гидрокситозилатов нуждается в дополнительной модификации уходящей группы [55; 56].



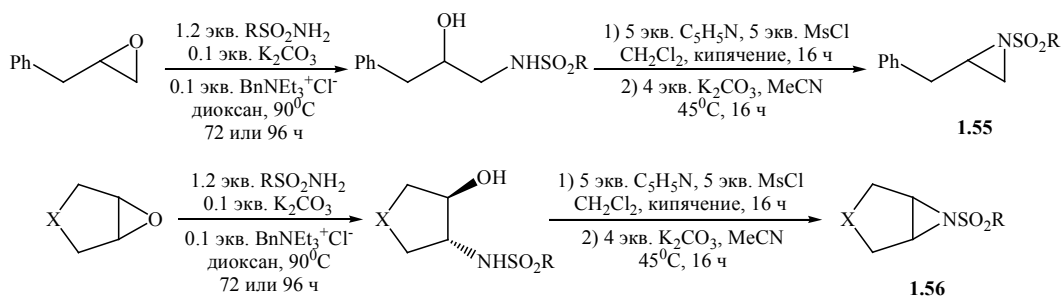
Получение энантимерно однородных эпоксиазиридинов, имеющих *R,R*-трео- и *S,R*-эритро-конфигурации хиральных центров, описано в работе [57]. Трео-изомер (**1.53 а**) синтезирован по приведенной ниже схеме:



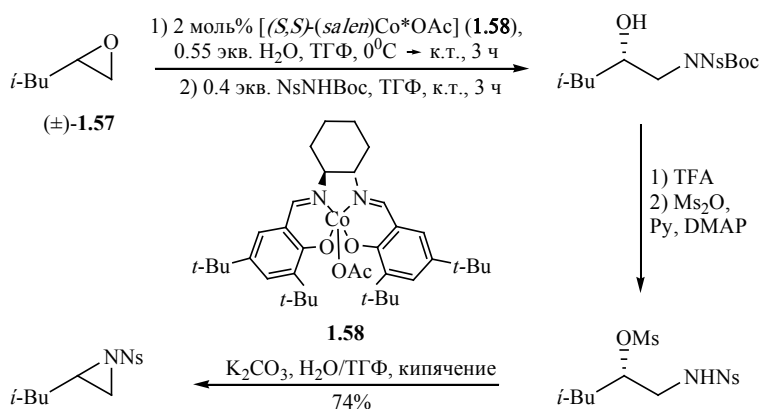
Эритро-изомер (**1.53 6**) получен на основе эпоксида (**1.54**); замыкание трех-членных циклов в обоих случаях достигнуто действием тетрабутил-аммоний фтора (ТБАФ) [57].



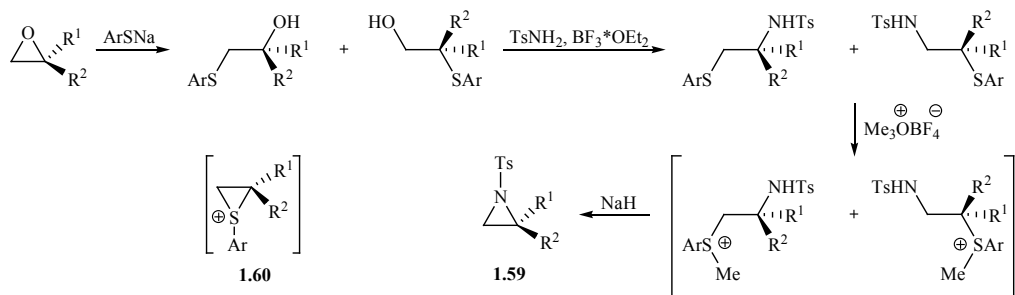
Трехстадийная конверсия эпоксидов в азиридины (**1.55**, **1.56**, X = CH₂, O, NTs и др.) разработана с участием оксиранов различных типов [45]. Исключение составили эпоксидные производные норборнена и циклооктена, оказавшиеся пассивными в условиях приведенных ниже реакционных превращений.



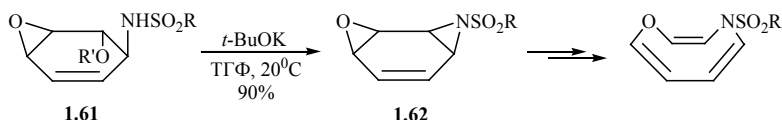
Якобсен [33; 58] применил каталитическое раскрытие терминальных эпоксидов (**1.57**) в синтезе *N*-нозилазиридинов с высокой степенью энантиоселективности. Многостадийный процесс включал последовательную обработку реагентов водой, NsNHBOc, трифторуксусной кислотой, Ms₂O и карбонатом калия. При этом общие выходы азиридинов оставались сравнительно высокими, поскольку для их выделения требовалась только одна хроматографическая очистка.



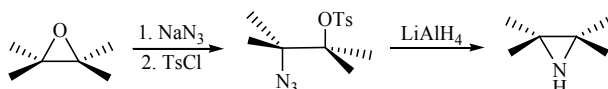
В [59] описана конверсия хиральных оксиранов в оптически активные азиридины (**1.59**, R¹ = Ph, C₆F₅, *n*-C₆H₁₃, *n*-C₅H₁₁, R² = H, Me). Ключевой стадией этого процесса является превращение гидроксильной в тозиламиногруппу; сохранение конфигурации у атома C¹, вероятно, объясняется анхимерным содействием за счет образования эписульфониевого иона (**1.60**).



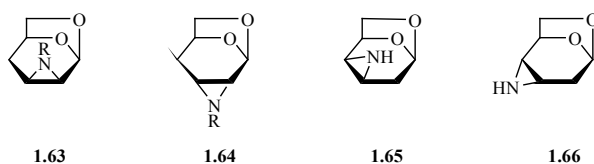
Эпоксид (**1.61**, $R' = \text{H, Ts}$) превращен в соединение (**1.62**) под действием оснований (DBN, *t*-BuOK) [60].



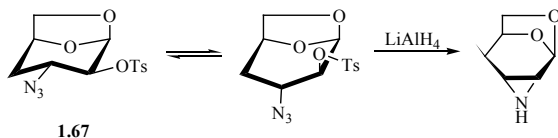
В работах [61; 62] обращено особое внимание на превращение эпоксидных соединений в азиридины через продукты азидолиза.



В [61] описан синтез серии 2,3,4-тридеокси-2,3-эпимино- и 2,3,4-тридеокси-3,4-эпиминопроизводных 1,6-ангидро- β -D-гексопираноз (**1.63–1.66**), полученных на основе *транс*-азидотозилатов.



Отмечено необычное образование азиридинов из предшественников (**1.67**) с *транс*-диекваториальной ориентацией азидных и тозилатных групп [61].



Широко исследовано активированное фосфинами замыкание цикла в молекулах азидоспиртов (реакция Штаудингера), полученных из хиральных и ахиральных эпоксидов действием азиды натрия [63]. Ключевая стадия этого стратегического синтеза включает обработку гидроксиазидов триалкил- или триарилфосфинами, приводящую к оксазафосфолидинам, которые, быстро образуясь, впоследствии медленно превращаются в *N*-незамещенные азиридины (**1.68**, $R = \text{Ph, Alk}$) [63; 64].

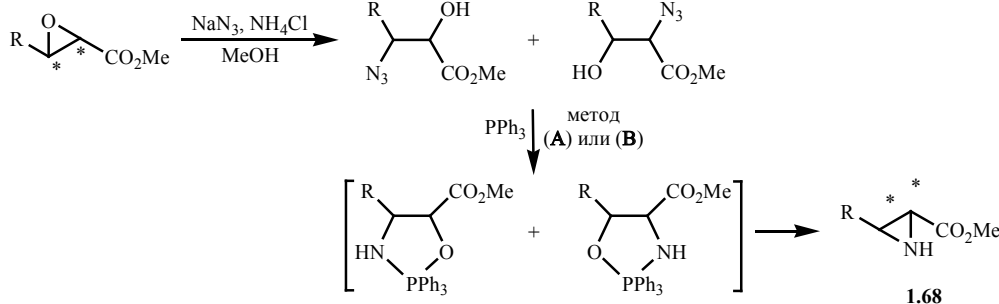
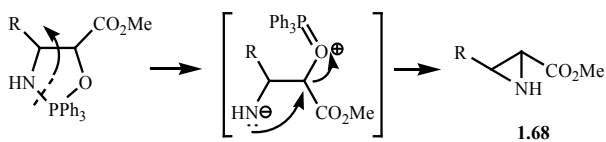
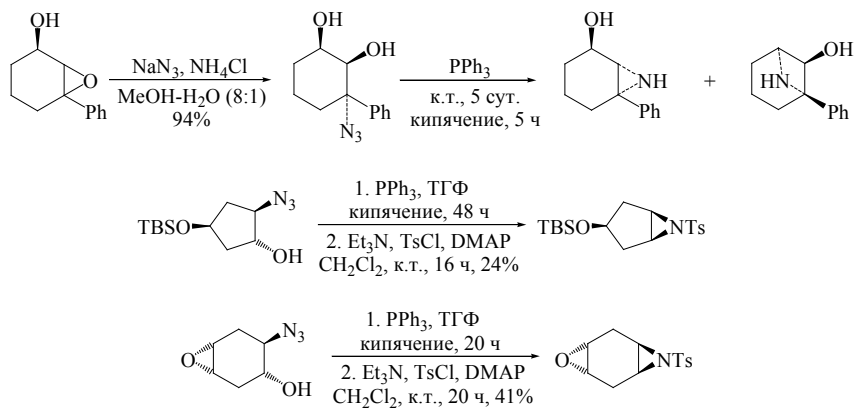


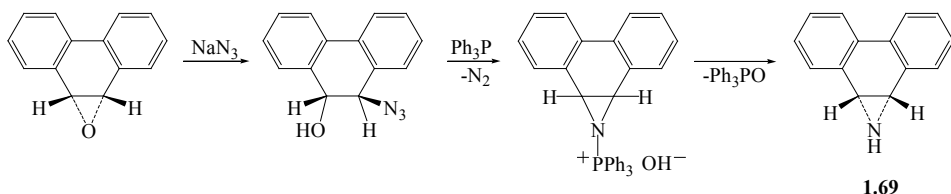
Схема внутримолекулярной нуклеофильной атаки представлена ниже [64]:



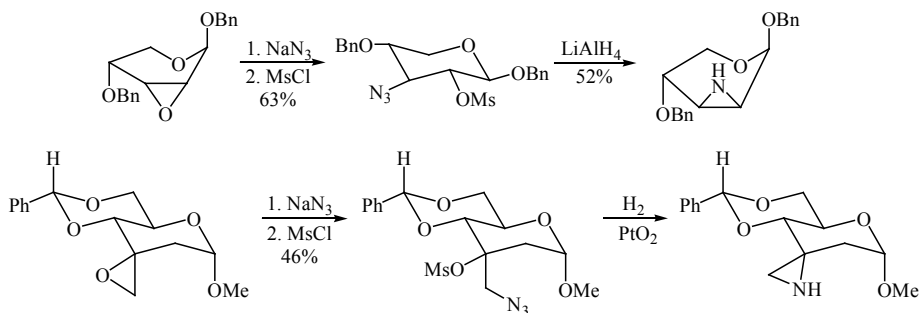
Не вызывают сомнений и выводы, относящиеся к стереохимии рассматриваемых процессов, поскольку оба хиральных центра исходных структур, как и следовало ожидать, претерпевают полную инверсию оптической конфигурации. При этом реакция была апробирована на примере большого числа как хиральных, так и ахиральных субстратов, в том числе относящихся к группе алициклических соединений [56; 65].



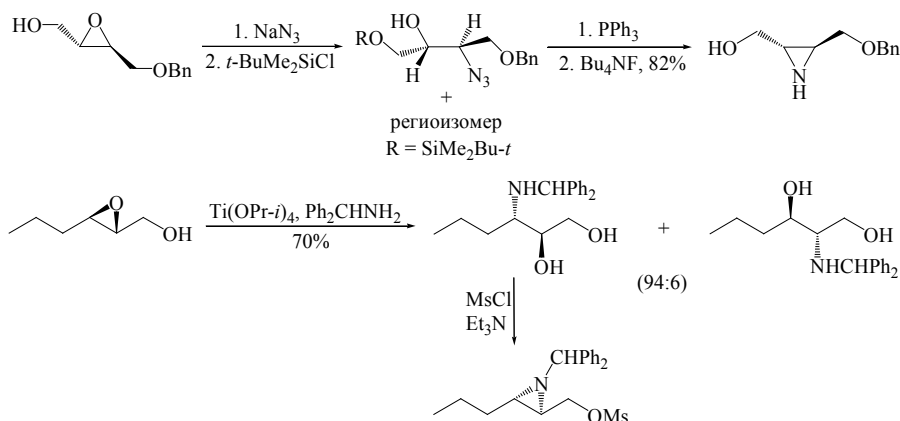
В работе [66] *цис*- и *транс*-стильбеноксины превращены соответственно в *трео*- и *эритро*-2-азидо-1,2-дифенилэтанола, а затем в результате взаимодействия с трифенилфосфином – в *цис*- и *транс*-2,3-дифенилазиридины с высокой степенью селективности. Этим же путем получен 1а,9б-дигидрофенантр[9,10-б]азиридин (1.69).



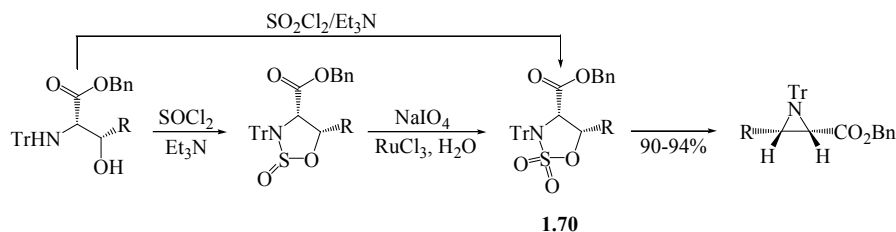
Наряду с описанными выше методами, отдельного упоминания заслуживают также и другие способы превращения азидоалкоголей в азиридины, в том числе с использованием различного рода восстановительных систем [1; 67].



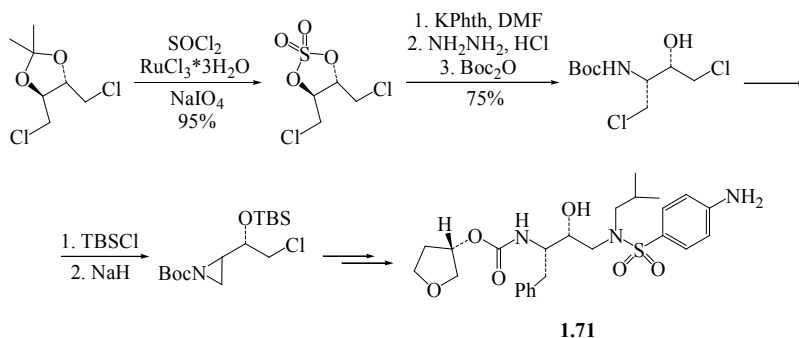
После открытия Шарплесом метода асимметрического эпексидирования аллиловых спиртов с использованием алкоксидов титана в качестве катализаторов открылись широкие возможности для получения хиральных азиридинов. Применение алколятов титана в реакциях аминолиза эпексидных соединений способствовало значительному повышению региоселективности раскрытия оксианового цикла [1].



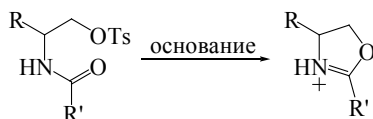
В ряде случаев вместо тозил- и мезилхлорида успешно применяли хлористый сульфурил. Для реакций с участием SOCl₂ и SO₂Cl₂ постулировали образование общего интермедиата (**1.70**, R = H, Me) [34; 68]. В работе [69] описано аналогичное применение тионилбромида.



В обзоре [70], посвященном разработке ингибиторов ВИЧ-протеазы, неоднократно упоминалось об успешном использовании азиридинов в качестве интермедиатов. Так, предложенный Кимом с сотр. [71] синтез ампренавира (**1.71**) включал приведенную ниже цепочку превращений:

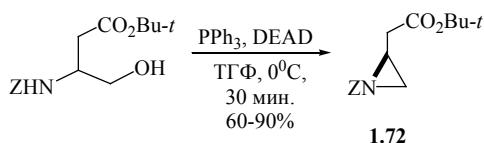


Однако следует заметить, что подобные методики не всегда могут быть экстраполированы на синтезы *N*-ацил- или *N*-карбамоилазиридинов, поскольку в этих реакциях более предпочтительной оказывается нуклеофильная атака кислородного атома карбонильной группы, приводящая к образованию пятичленного оксазолинового интермедиата с потерей тозилатной группы [34].

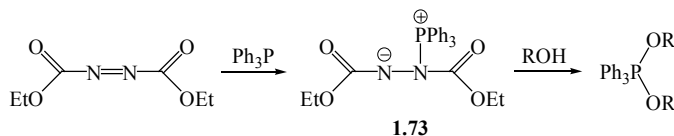


1.2.2. 1,2-Аминоспирты в условиях реакции Мицунобу

Циклизация β -гидрокси- α -аминоспиртов в условиях реакции Мицунобу представляет альтернативный подход к синтезу азиридинов [32–34; 54; 63; 72]. Только с помощью этой методики, например, удалось получить группу азиридинов (**1.72**) [73].

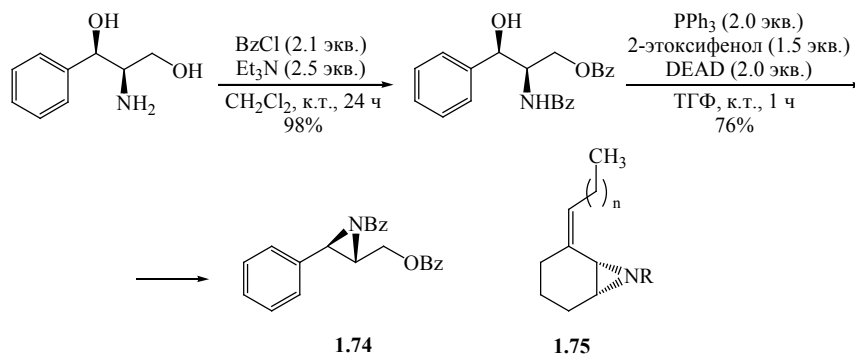


Реакция Мицунобу – это межмолекулярная дегидратация с участием спиртов под действием реагента Мицунобу – диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты (DEAD) и трифенилфосфина. Взаимодействие последних приводит к бетаину (**1.73**), который в реакции со спиртом превращается в соответствующий фосфоран. При этом активация гидроксильной группы происходит за счет фосфорсодержащих соединений.

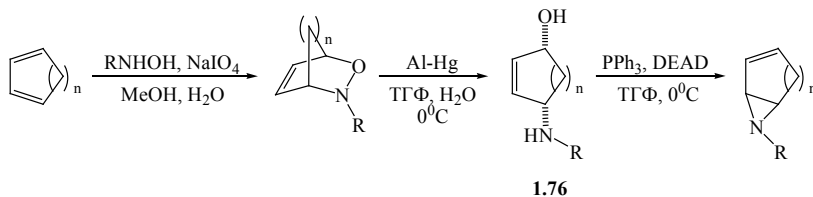


Присутствие в молекуле субстрата достаточно подвижного атома водорода, а также благоприятное структурное и пространственное расположение функциональных групп может приводить к дегидратации, завершающейся образованием азиридинов.

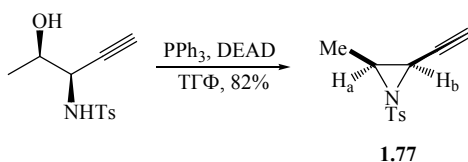
В [74] описано получение азиридина (**1.74**), а в работе [75] – группы соединений (**1.75**), являющихся предшественниками циклических аналогов антипаразитарных сфингозинов.



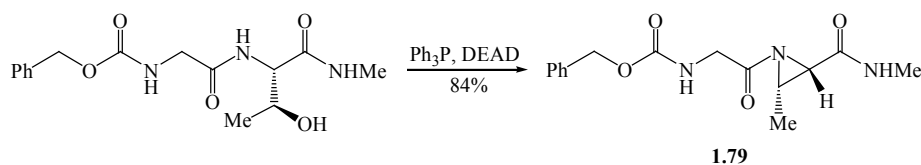
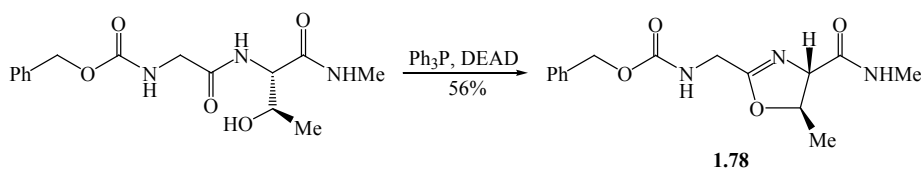
Оригинальной разновидностью метода является трансформация 1,4-аминоалкоголей в условиях реакции Мицунобу, протеканию которой способствует активация атома азота субстратов (**1.76**, $n = 1-3$, $R = \text{PhCO}$, Ts , $t\text{-BuCO}$, BnOCO) [76].



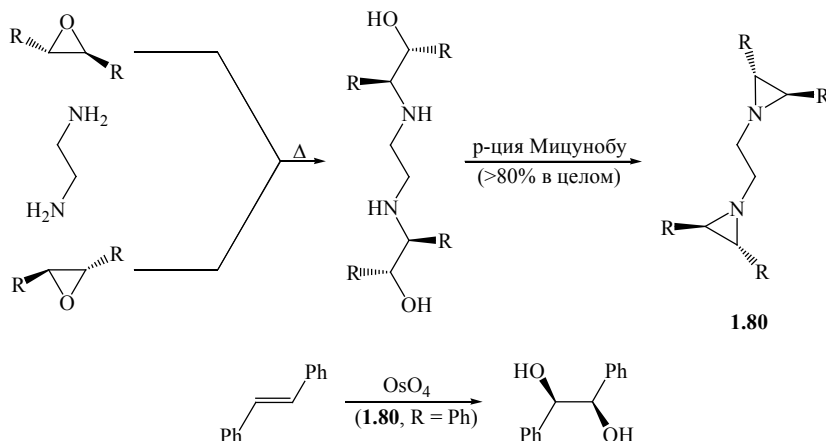
Содержащий активную этильную группу азиридин (**1.77**) синтезирован по приведенной ниже схеме [77]:



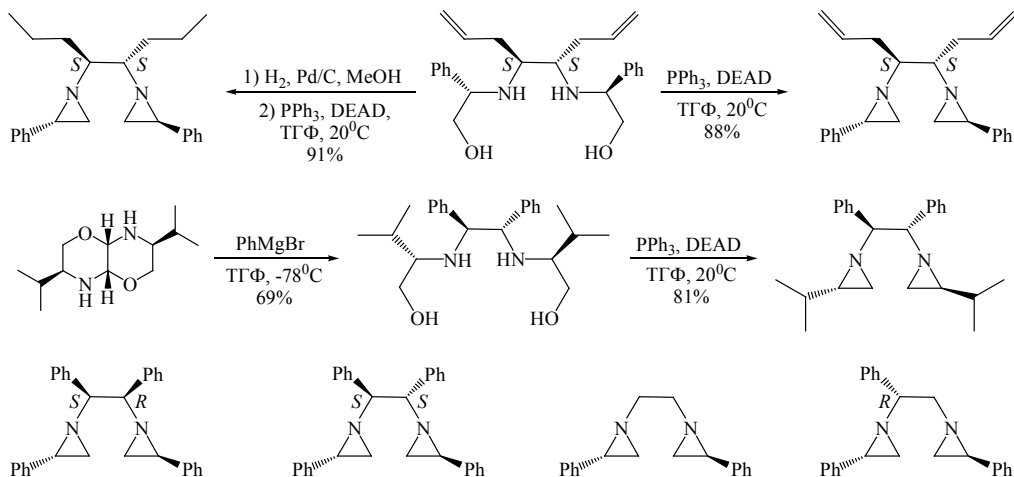
Как и в ряде других синтезов азиридинов из *N*-ациламиноалкоголей, в реакции Мицунобу замечено образование оксазолинов; при этом альтернативное образование оксазолина (**1.78**) или азиридина (**1.79**) в значительной степени определяется стереохимическими особенностями субстрата [78; 79].



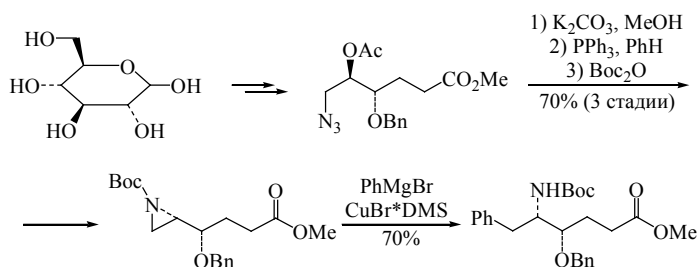
В обзоре Таннера [1] приведен синтез C_2 -симметричного бис-азиридинового лиганда (**1.80**), обеспечивающего *син*-дигидроксилирование стильбена с высоким выходом и исключительной энантиоселективностью (95 % ee):



В работе [80] описано получение обширного семейства лигандов с использованием реакции Мицунобу.

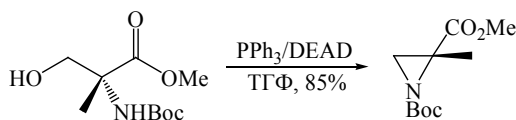


Ценный изостер (**1.81**) индинавира получен из *D*-глюкозы [81].



1.81

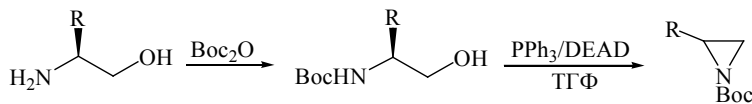
Обработка соединения (**1.82**) трифенилфосфином и диэтилазо-дикарбоксилатом (DEAD) приводит к азиридину (**1.83**).



1.82

1.83

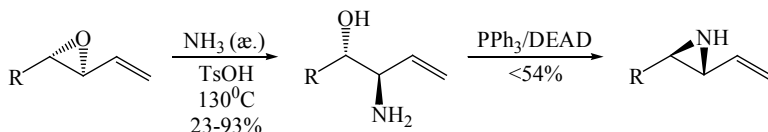
Распространение реакции Мицунобу на синтез азиридинов продемонстрировало возможность получения соединений (**1.84**, $\text{R} = \text{CH}_2\text{OBn}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHMe}_2$, CH_2Ph) и пассивность аминспиртов (**1.85**, $\text{R} = \text{Me}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$) [82].



1.85

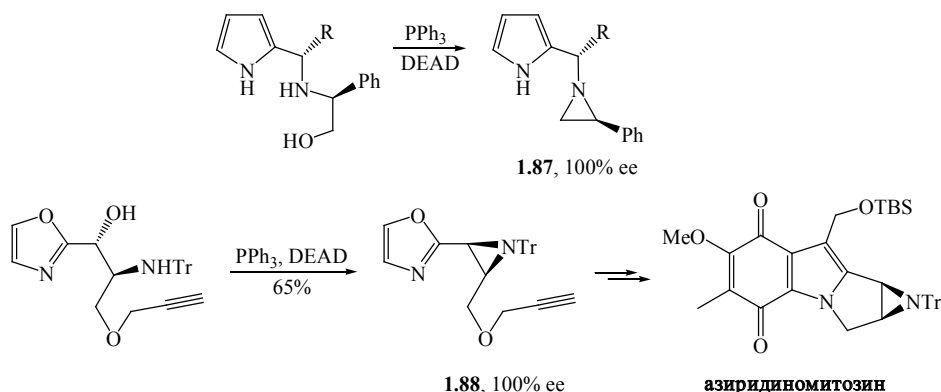
1.84

Сомфай с сотр. сообщили о возможности получения *N*-незамещенного винилазиридина (**1.86**) [63].

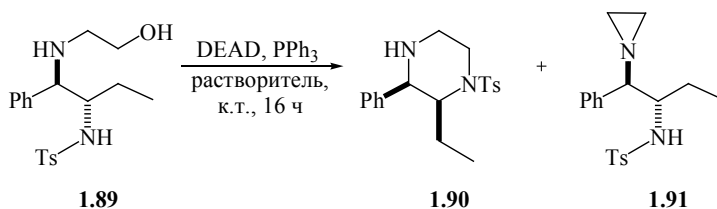


1.86

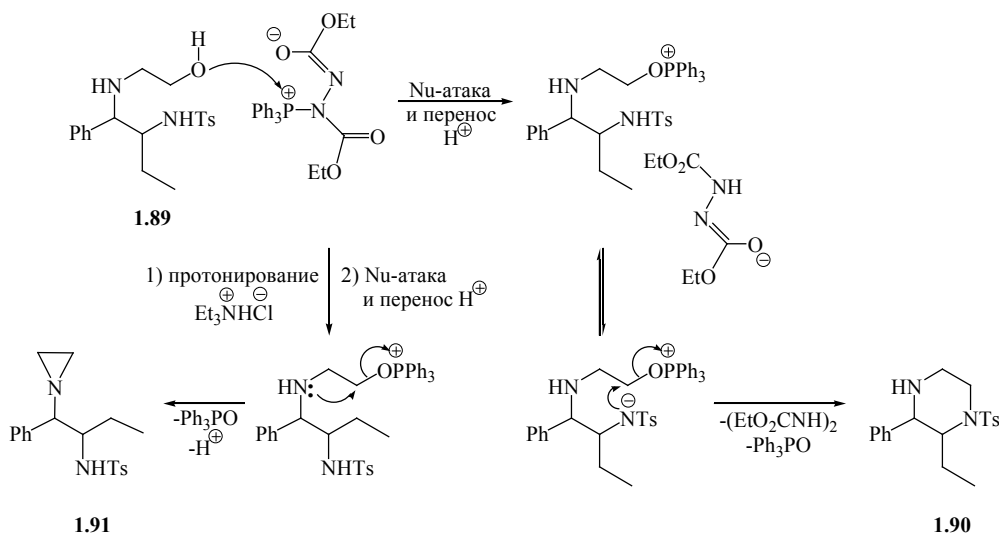
Проведены синтезы азиридинов (**1.87**, R = Me, Bn, Bu; **1.88**) с дополнительными гетероциклическими фрагментами и сохранением оптической активности [83; 84].



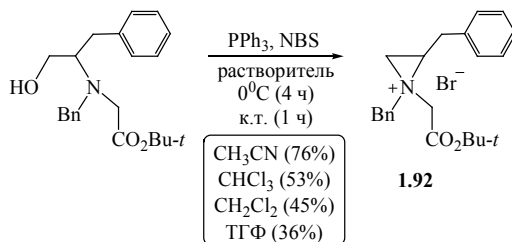
Известен случай получения двух продуктов гетероциклизации аминоксанола (**1.89**) в условиях реакции Мицунобу [85]. Обнаружена четкая зависимость соотношения гетероциклических продуктов от характера используемых добавок; так, в присутствии гидрохлорида триэтиламина, воды и в отсутствие добавки соотношение соединений (**1.90**, **1.91**) составляет 30 : 70, 5 : 95 и 95 : 5 соответственно.



Ниже приведен предполагаемый механизм реакции [85]:

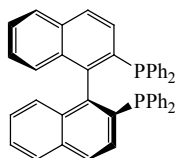
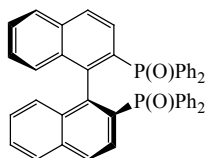
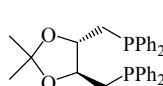
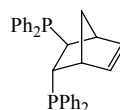


В работе [86] проведены синтезы функционализированных азиридиновых солей из аминоксанола с третичной аминогруппой; показана зависимость выхода продукта (**1.92**) от характера используемого растворителя.

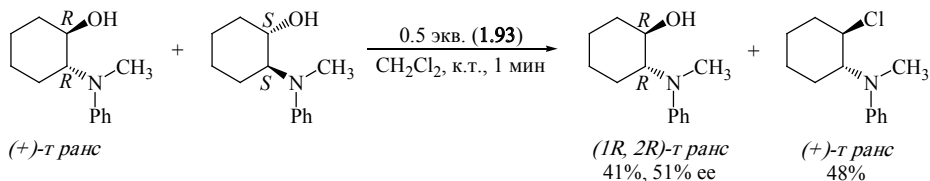


Наряду с упомянутыми выше, в качестве реагентов успешно используют и такие системы как $\text{PPh}_3 + \text{I}_2$, $\text{PPh}_3 + \text{NIS}$.

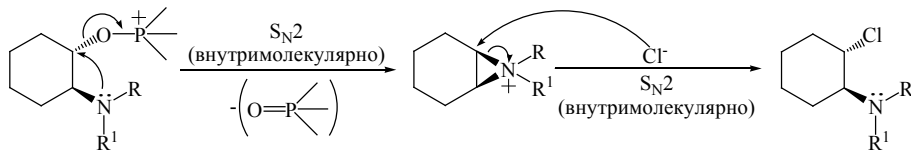
Образование азиридиновых ионов в качестве интермедиатов предполагают в реакциях кинетического расщепления β -аминоспиртов с помощью хиральных катализаторов BINAP (**1.93**–**1.96**) [87].

**1.93****1.94****1.95****1.96**

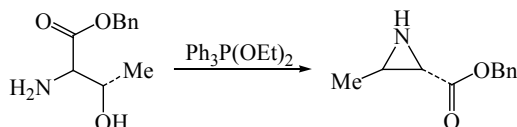
Неэнзиматическое кинетическое расщепление замещенных *транс*-аминоциклогексанолов протекает согласно следующей схеме:



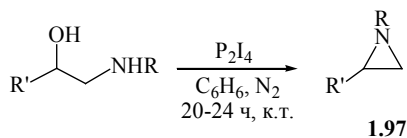
Авторами предложен следующий механизм реакции [87]:



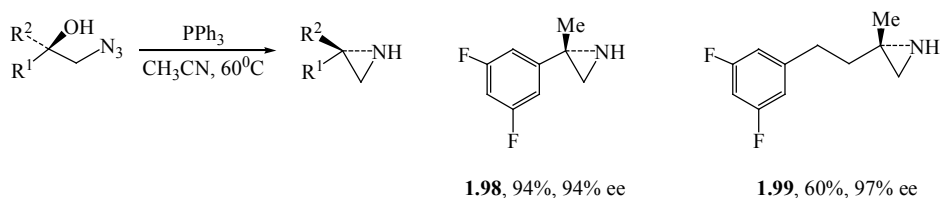
В подобной реакции способен участвовать также диэтокси-трифенилфосфоран [68].



Мягкая циклизация 2-аминоалкоголей с образованием азиридов происходит при использовании тетраиодида дифосфора (P_2I_4). Азиридины (**1.97**, $\text{R} = \text{Alk}$, $\text{R}' = \text{Ar}$, Alk) получены с выходами 45–75 % [88].



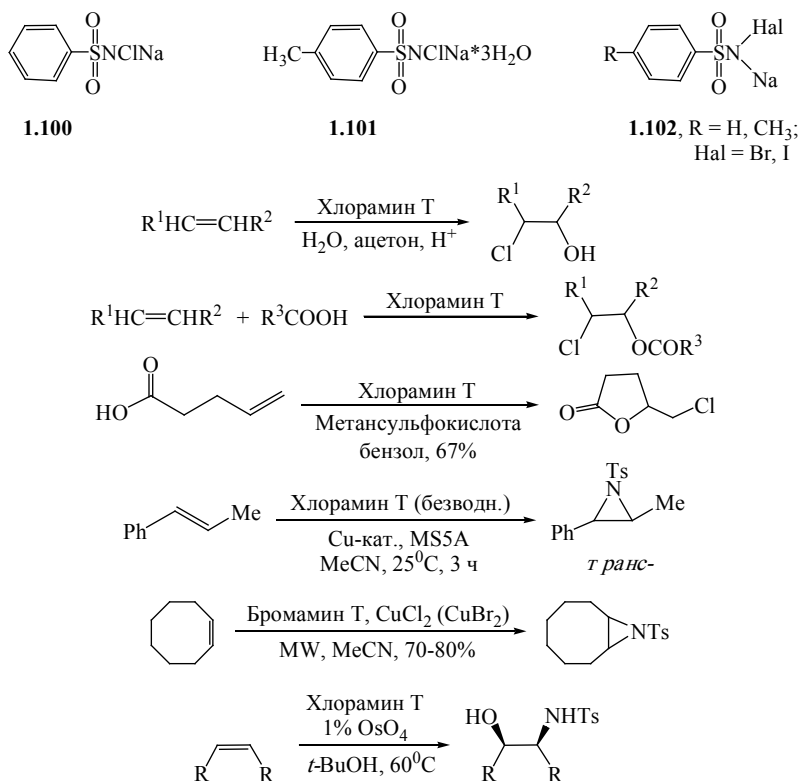
Трифенилфосфин вызывает гетероциклизацию азидоалкоголей с сохранением энантиомерного избытка [89]. Этим методом получены азиридины (**1.98**, **1.99**).



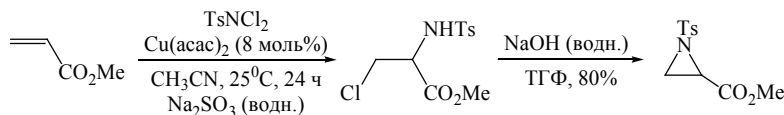
1.2.3. Реакции *N*-галогенсульфамидов с неопределёнными соединениями

Реакции *N*-хлораминов и *N*-галогенамидов карбоновых, сульфоновых, фосфоновых кислот с неопределёнными соединениями изучаются в течение нескольких десятилетий [90] и используются для синтеза ценных гетероциклов, таких как азиридины, азациклоалканы, гидантоины и др. Более 30 лет *N*-хлорбензолсульфонамид натрия [хлорамин Б] (**1.100**) находит применение в дезинфекции производственно-технических помещений, как дегазатор стойких отравляющих веществ и антисептик для обеззараживания ран.

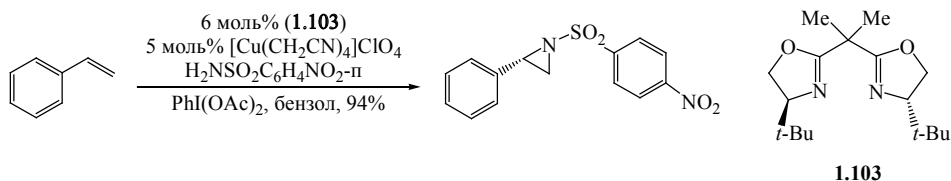
N-Хлор-*n*-толуолсульфонамид натрия [хлорамин Т] (**1.101**), наряду с другими *N*-галоген-*N*-металлоарилсульфонамидами (**1.102**) [бромамин Т, бромамин Б и йодамин Т], используется в разнообразных химических реакциях [91; 92].



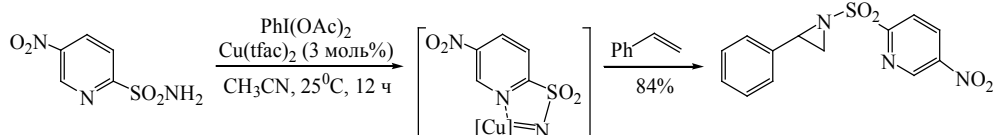
В настоящее время арилсульфонамиды рассматривают как наиболее важные предшественники нитренов в реакциях азиридинирования [36; 57; 93–95]. В этих процессах в качестве катализаторов выступают соединения меди [36; 96].



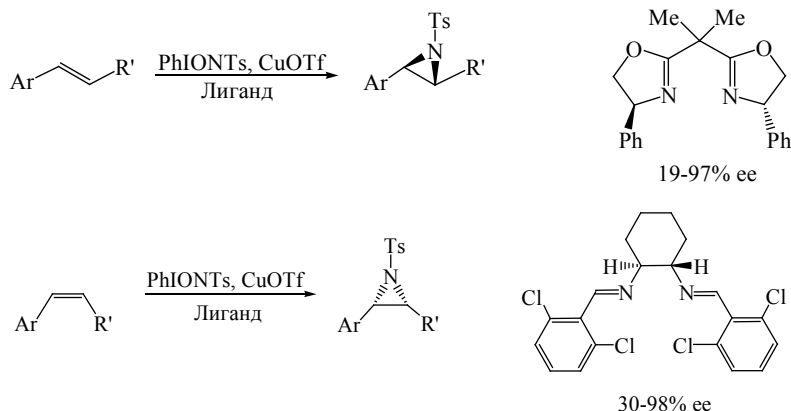
Азиридинование стирила протекает с высоким выходом при участии Cu^+ -ионов в присутствии хирального бис-оксазолина (**1.103**) [36; 97].



Предложен перспективный вариант использования подобного катализатора в составе внутреннего лиганда [98].

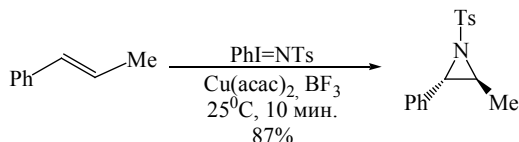


В ряде случаев азиридинование происходит в присутствии хиральных лигандов сходного типа [13].



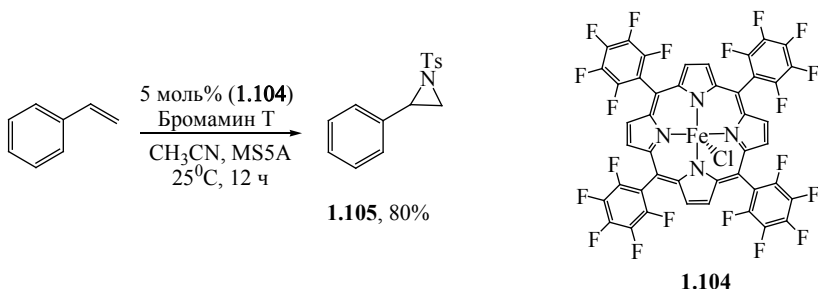
По мнению Якобсена с сотр. [99], образование нитреновых комплексов с медью является более вероятным, чем радикальный механизм азиридинования.

Для получения этилениминов на основе алкенов успешно используют стабилизированные металлами нитрены. В частности, предшественник нитренов *N*-тозилиминофенилйодидан участвует в процессах азиридинования, катализируемых соединениями меди [100; 101].

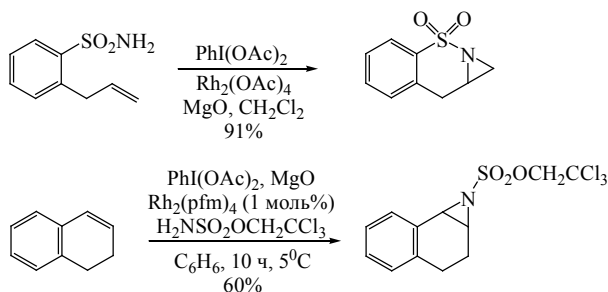


Однако следует отметить, что в подобного рода реакциях каталитическим действием обладают производные и других металлов. Так, бромамин Т взаимодействует со стирилом в присутствии Fe-содержащего порфиринового катализатора (**1.104**), давая целевой продукт (**1.105**) с высоким выходом. В работе [102] показа-

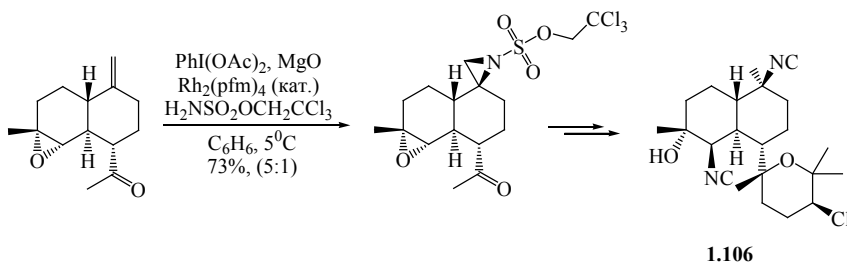
но, что механизм этого превращения включает образование нитреноподобного интермедиата.



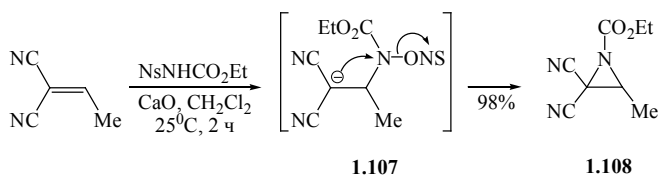
Внутримолекулярное и межмолекулярное азиридинование в присутствии родиевых катализаторов описано в работах [94; 103].



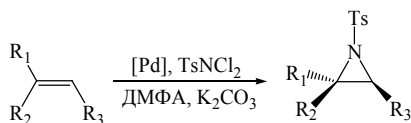
Именно этим методом был получен калихинол А (1.106) [94].



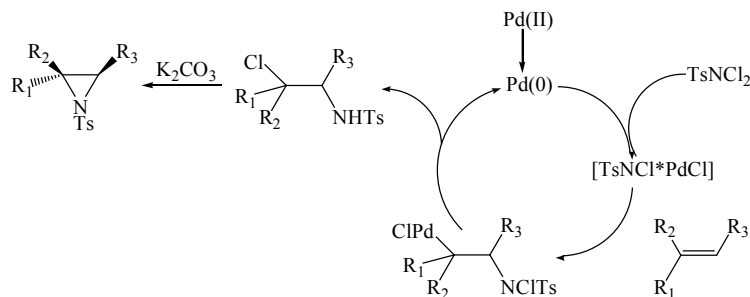
Использование подобных сульфонамидов оправдано и в реакциях субстратов с несколькими электроноакцепторными группами. Образующийся в реакции β -аминокарбанионный интермедиат (1.107) легко трансформируется в азиридин (1.108) [104].



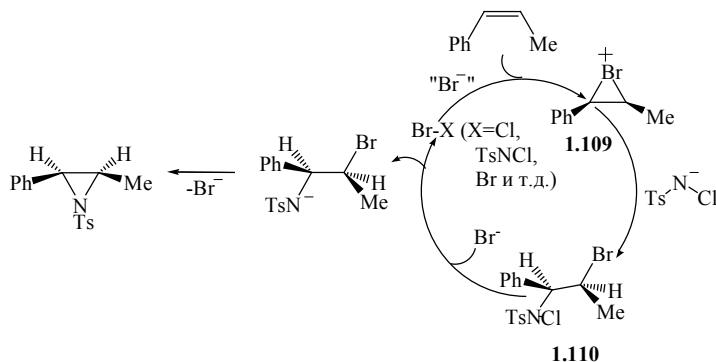
В работе [95] в качестве катализатора предложен палладий.



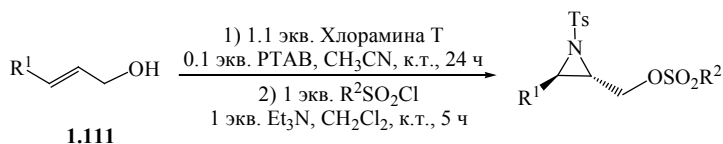
Ниже представлен возможный механизм реакции:



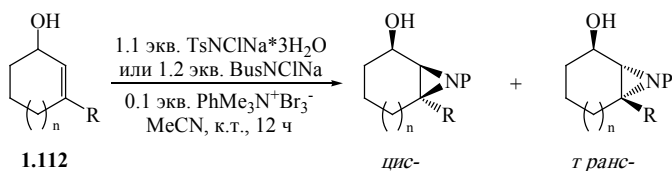
Азиридирующие агенты (**1.109**, **1.110**) способны к аналогичному превращению в присутствии фенилтриметиламмоний трибромида (ПТАВ, PhNMe₃⁺Br₃⁻) в ацетонитриле при комнатной температуре (4–12 ч). ПТАВ функционирует как источник иона Br⁺, инициирующего каталитический цикл [93].



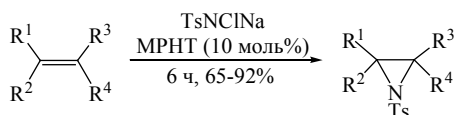
Азиридирование аллиловых спиртов (**1.111**, R¹ = Pr, Ph) проведено хлорамином Т в присутствии фенилтриметиламмоний бромид (ПТАВ) с последующим сульфонилением гидроксильной группы тозил- или мезилхлоридом по схеме [105]:



На примере циклоалкенолов (**1.112**, n=1, 2, R = H, Me, i-Pr, n-Bu, t-Bu, Ph) продемонстрирована стереоселективность азиридинования при участии хлорамина Т; во всех опытах соотношение *цис*- и *транс*-стереоизомерных гидроксиазиринов составляет от 70 : 30 до 67 : 33 [106].



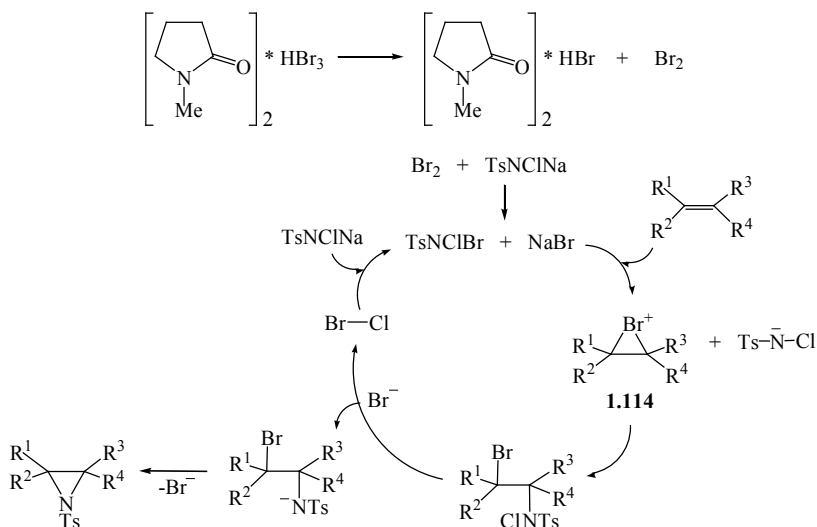
В работе [107] проведен анализ воздействия *N*-метилпирролидин-2-он-гидротрибромида (МРНТ) на протекание различных органических синтезов, в том числе на реакцию азиридинования алкенов (**1.113**, R¹-R⁴ = H, Me, CO₂Me, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄ и др.) хлорамином Т в отсутствие растворителя.



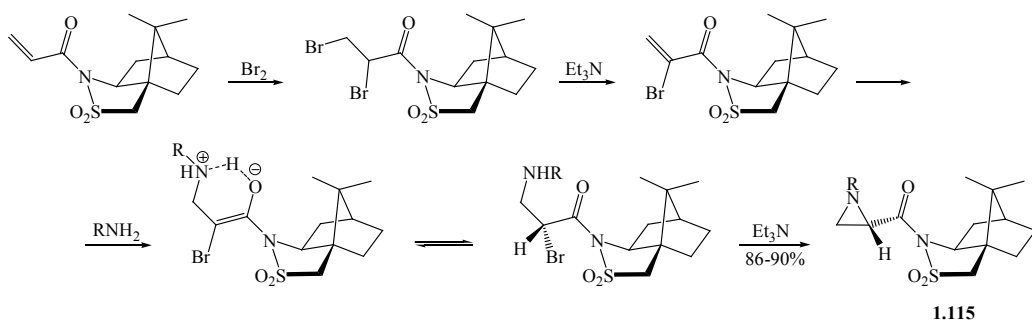
1.113

Приведенные выше данные свидетельствуют о каталитическом влиянии не только соединений меди, но и комплексов других переходных металлов – рутения, родия, марганца, железа, кобальта, никеля, серебра и золота. Азиридинование 4-метилстирола проведено также в воде и в ионных жидкостях [108; 109].

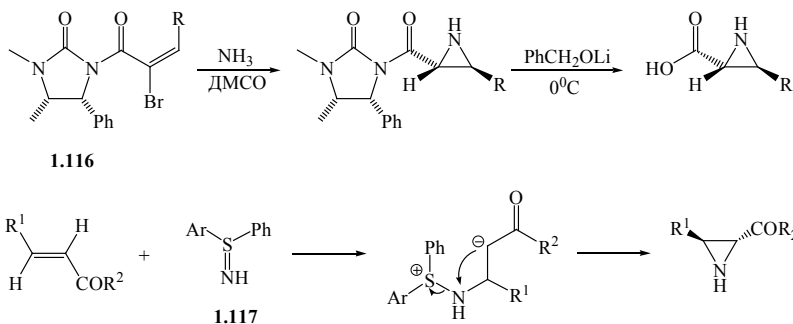
Ниже приведен механизм электрофильного присоединения к алкенам, включающий образование и последующее раскрытие бромониевого иона (1.114) в качестве интермедиата:



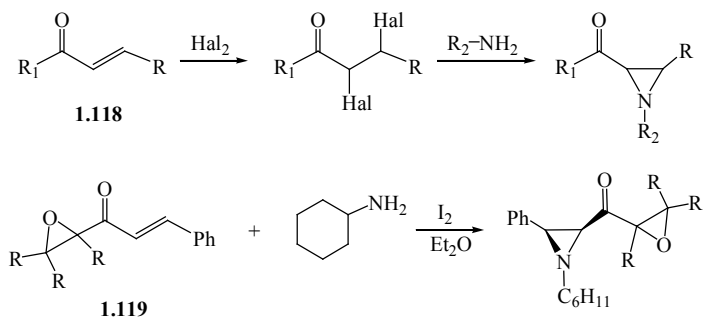
Особый интерес представляет реакция Габриэля – Кромвеля, включающая превращение алкена в дибромид с последующей его трансформацией в азиридин под действием амина [34; 110]. Асимметрическую реакцию проводят с энантиомерно однородным 2-бромкарбоксилатом; при этом наилучшие результаты получены в случае кафорсульфата, используемого для хирального контроля синтеза азиридина (1.115) [34; 111].



Иные варианты реакции включают превращение хирального алкеноилимидазолидин-2-она (1.116) [112] или использование замещенного дифенилсульфилимина (1.117, Ar = 4-MeOC₆H₄) [34].

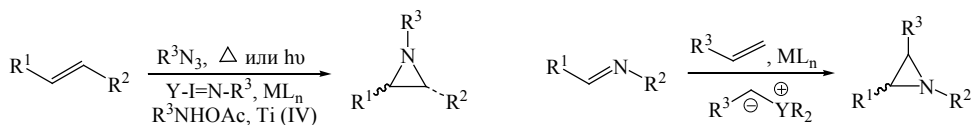


В 2008 г. В. А. Чебанов с сотр. опубликовали обзор по синтезу и свойствам азиридинокетонов [113]. Последние получают на основе α,β -ненасыщенных кетонов (1.118, 1.119, R = H, CH₃) путем их галогенирования и последующего взаимодействия аддуктов с аминами различных типов.

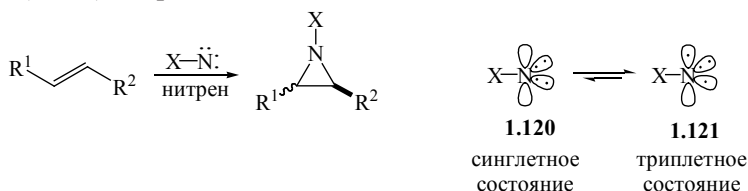


1.2.4. Функционализация кратных связей

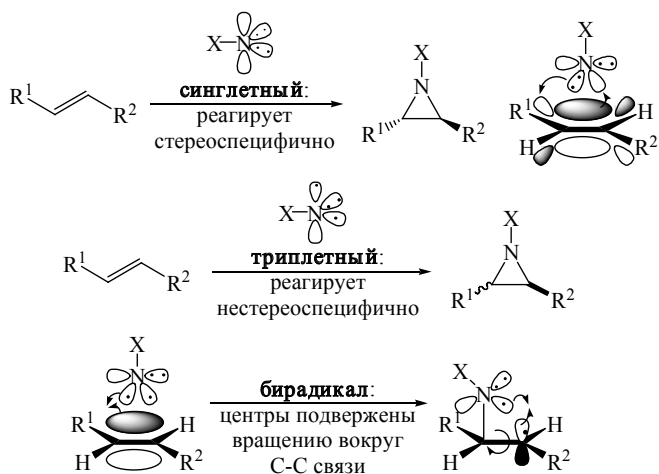
Синтез азиридинов на основе непредельных субстратов обсуждался в ряде современных обзоров [1; 2; 12; 13; 33–36; 113–115] и специальных работах [92; 93; 116–118]. Согласно классификации [33], эти реакции могут быть сгруппированы в два класса – процессы присоединения (*addition*) и циклизации. Первые классифицированы как C₂+N₁-реакции (присоединение нитренов и их эквивалентов – «нитреноидов» к алкенам) или C₁N₁+C₁-реакции (присоединение карбенов или карбеноидов к иминам) [119].



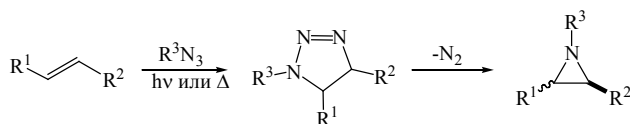
В первом из методов к ненасыщенному субстрату присоединяются нитрены – активные интермедиаты, в которых атом азота с одним заместителем имеет одну неподеленную электронную пару и два других электрона. Нитрены обычно получают в условиях термического или фотохимического разложения азидов, приводящего к смесям более стабильного синглетного (1.120) и более реакционноспособного триплетного (1.121) нитренов [13].



Первый из них реагирует стереоспецифически в одностадийном согласованном процессе, тогда как второй образует связи C–N в двух последовательных стадиях.



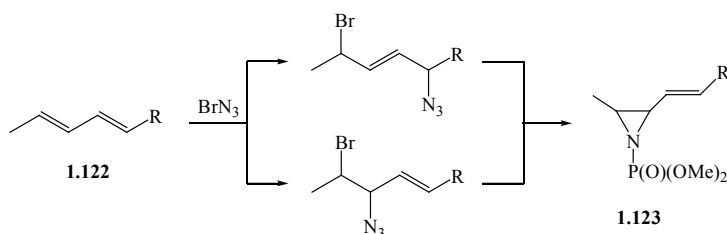
На реакционную способность азидов оказывает влияние характер заместителей у атома азота. Приведенный выше механизм в большей степени характерен для ацилнитренов, тогда как не содержащие ацильной группы азиды обычно трансформируются в 4,5-дигидро-1,2,3-триазилины, которые способны далее превращаться в азиридины без выраженного стереоконтроля [13; 120].



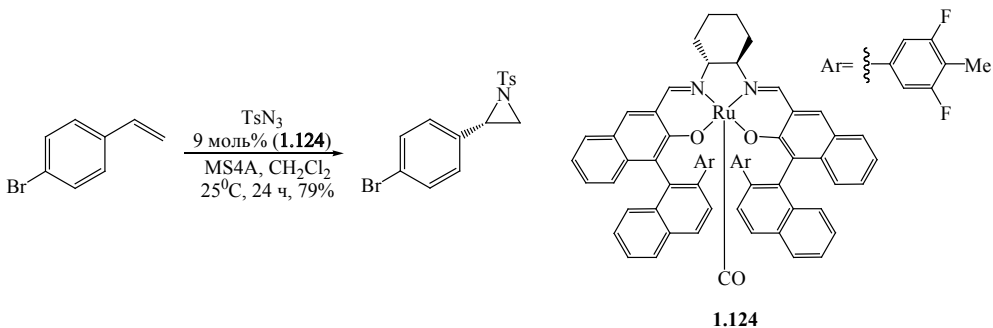
1.2.4.1. Агенты азиридинования непредельных соединений

Как уже отмечалось ранее, в качестве предшественников нитренов часто используют азиды, для которых взаимодействие с алкенами включает первоначальное циклоприсоединение с последующим элиминированием молекулы азота [33].

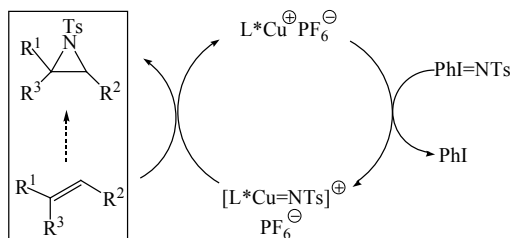
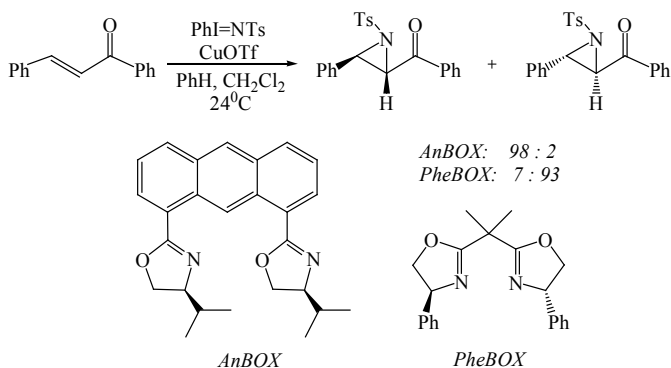
Региоселективное присоединение бромазида к диену (**1.122**) при 25 °С приводит к смеси 1,4- и 1,2-аддуктов, соотношение которых зависит от природы заместителя R у терминального углеродного атома диена. Аддукты легко превращаются в вилиазиридины (**1.123**) при взаимодействии с триметилфосфитом [33; 121].



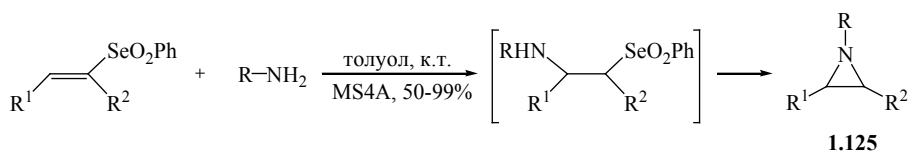
Энантиоселективное замыкание азиридинового цикла наблюдается в реакции *n*-бромстирола с тозилазидом в присутствии рутениевого катализатора (**1.124**) [122].



К числу предшественников нитренов относятся йодиновые реагенты, полученные *in situ* из $\text{PhI}=\text{O}$ или $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ [113; 115; 123].

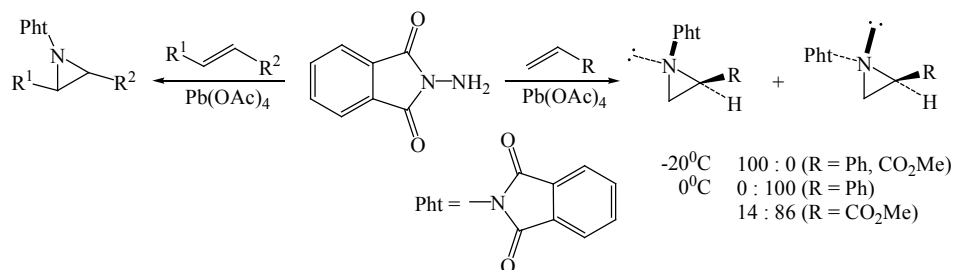


В 2010 г. разработан *one-pot* синтез азиридинов (**1.125**, $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^1 = \text{Ar}$, $\text{R}^2 = \text{H}$) из винилселенонов и разнообразных по структуре первичных аминов [124].

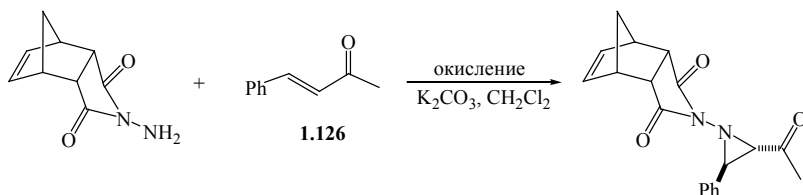


Реакция протекает с высоким выходом и в условиях, отличных от вышеприведенных (например, в воде при комнатной температуре).

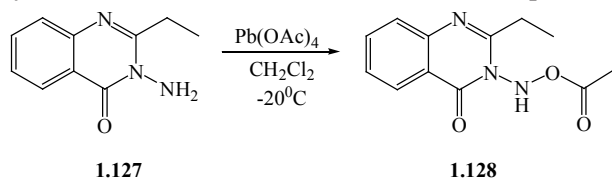
Одна из модификаций метода включает генерирование нитрена *in situ* посредством окисления производных гидразина [13]. В частности, Риз с сотр. предложили методику, в которой производные гидразина реагируют с алкенами в присутствии тетраацетата свинца [1; 13; 35; 116]. Отмечено повышение барьера инверсии атома азота азиридинов в присутствии электроноакцепторной фталимидной группы.



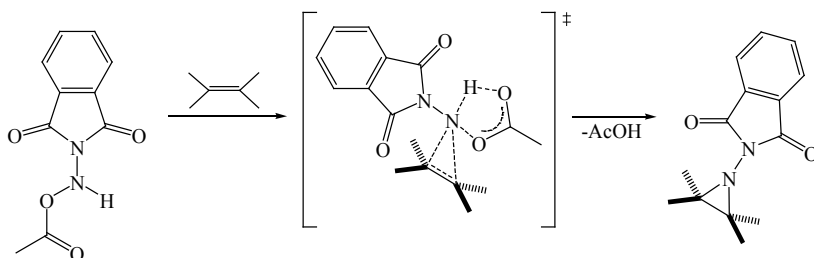
В 2008 г. исследовано окислительное аминазиридинование 4-фенил-3-бутен-2-она (**1.126**) различными агентами (Pb(OAc)₄, PhICl₂, МХПБК, NBS, NCS, *t*-BuOCl, MnO₂) [116]. Наилучший результат получен при использовании PhI(OAc)₂ – выход целевого продукта составил 55 %.



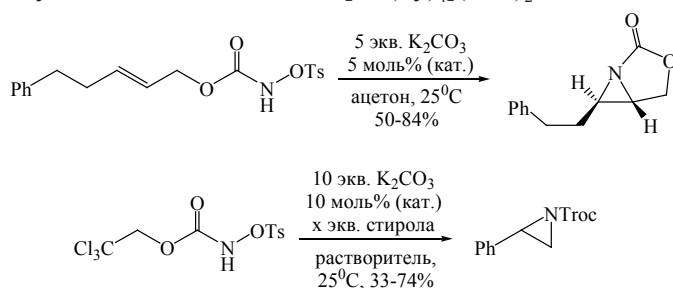
Аткинсон с сотр. предложили использовать в качестве активного азиридилирующего агента *N*-аминохиназолинон (**1.127**), который с тетраацетатом свинца при низких температурах превращается в *N*-(ацетокси-амино)хиназолинон (**1.128**), являющийся в этих условиях относительно стабильным интермедиатом [13; 35].



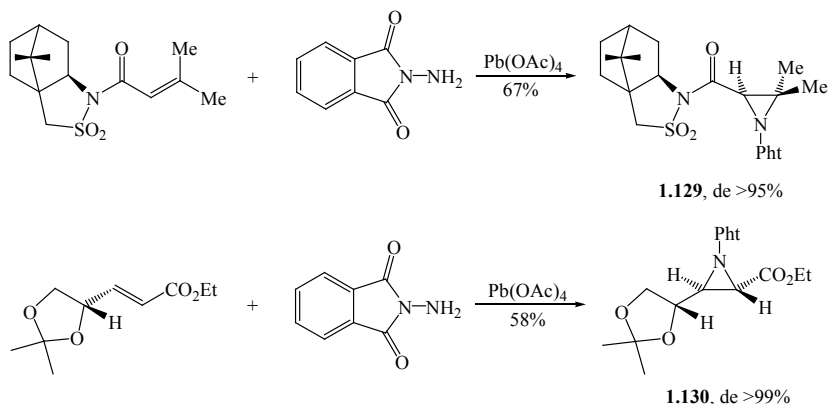
Этот и подобные ему реагенты по своему характеру и механизму действия подобны пероксикислотам [12].



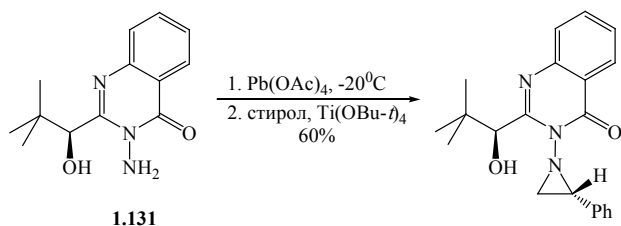
Сходные конфигурации переходных состояний могут возникать в катализированных медью реакциях азиридинования *N*-тозилкарбаматов, протекающих в различных вариантах – внутри- и межмолекулярном [118]. Оптимальным катализатором в обоих случаях являлся комплекс [Cu(Py)₄](OTf)₂.



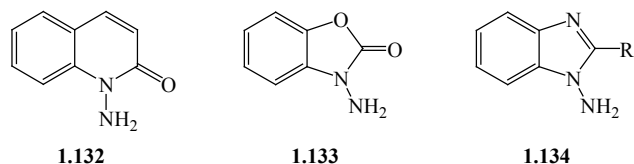
В ряде случаев метод позволяет синтезировать азиридины (**1.129**, **1.130**) с высокой диастереоселективностью [125; 126].



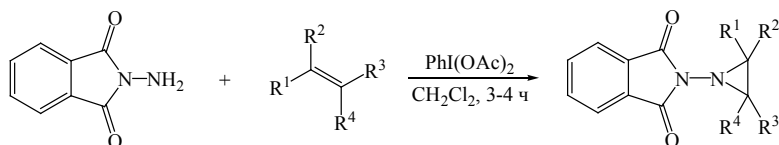
На основе приведенных выше представлений Аткинсон с сотр. разработали хиральный *Q*-реагент (**1.131**), осуществляющий стереоселективное азиридинование алкенов [13; 35].



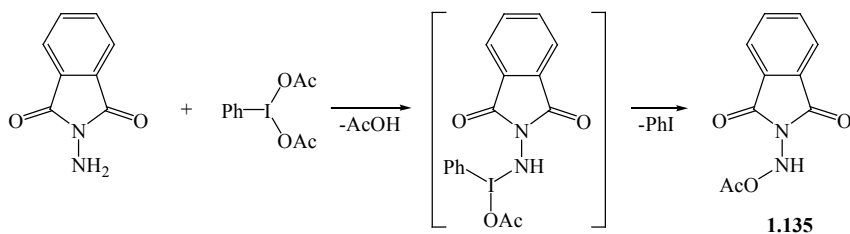
Для получения азиридинов использованы и другие аминокетероциклы (**1.132**–**1.134**) [35].



В качестве окислителя *N*-аминофталимидов предложен фенилйод (III) диацетат (PIDA) [116; 127].

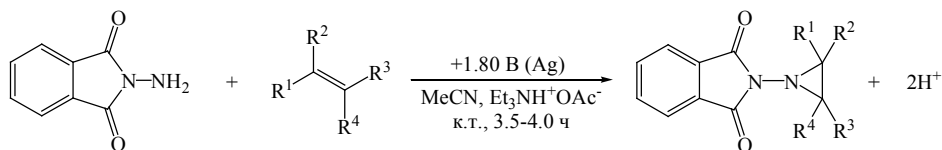


Азиридирующий агент (**1.135**) образуется согласно следующей схеме:



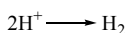
В последние годы достигнуты успехи в разработке методов электрохимического азиридинования электронообогащенных алкенов в условиях окисления аминов [12]. В частности, этим методом был получен азиридин на основе норборнена.

Платиновый анод:

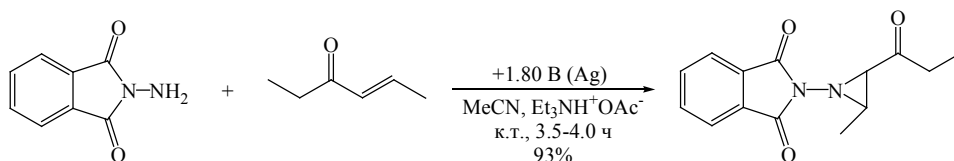


(1.3 экв.)

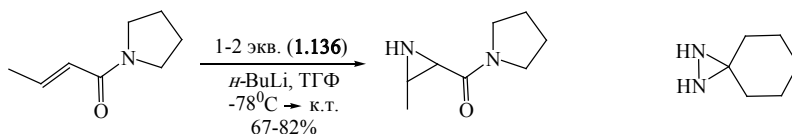
Платиновый катод:



В подобных условиях протекал синтез азиридина с электронодефицитной карбонильной группой [128].

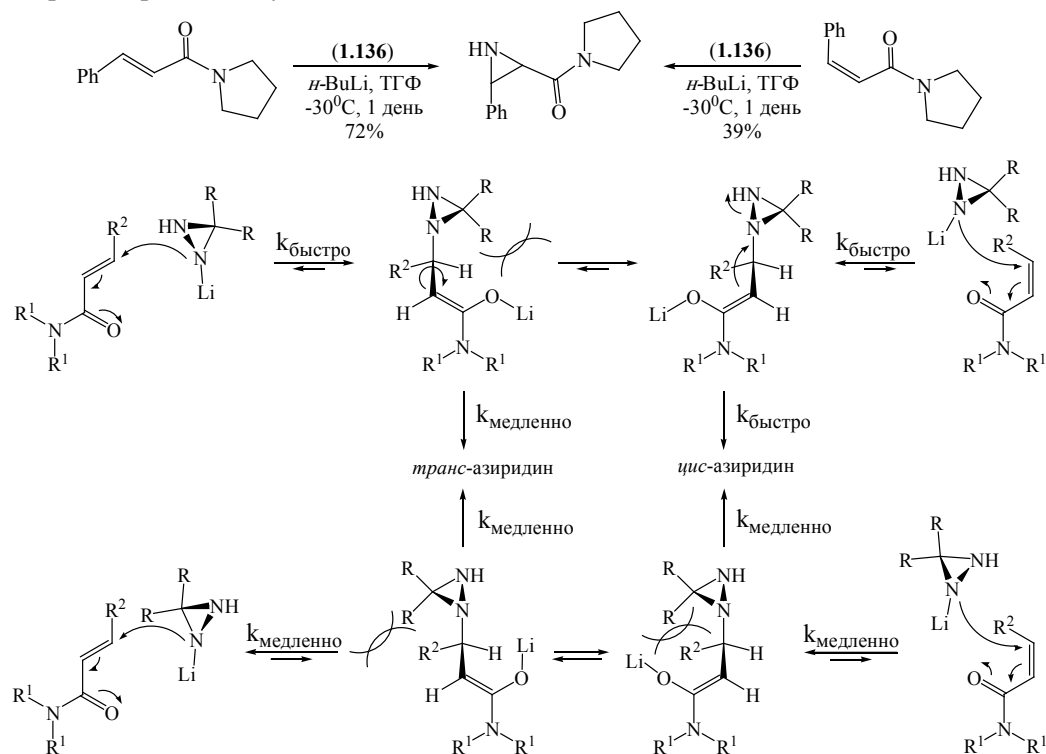


Для получения азиридинов на основе непредельных соединений также используют трехчленные циклы с двумя гетероатомами – диазиридины и оксазиридины [129; 130].

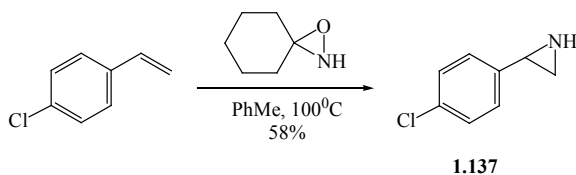


1.136

Приведенная ниже схема свидетельствует о преимущественном *цис*-азиридиновании α,β -ненасыщенных амидов:

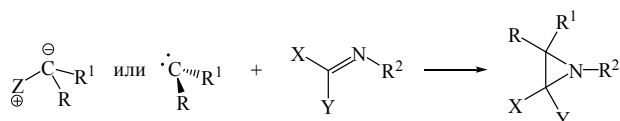


В работе Хоука и Армстронга [129] описан синтез азиридина (**1.137**) с помощью оксазиридина.

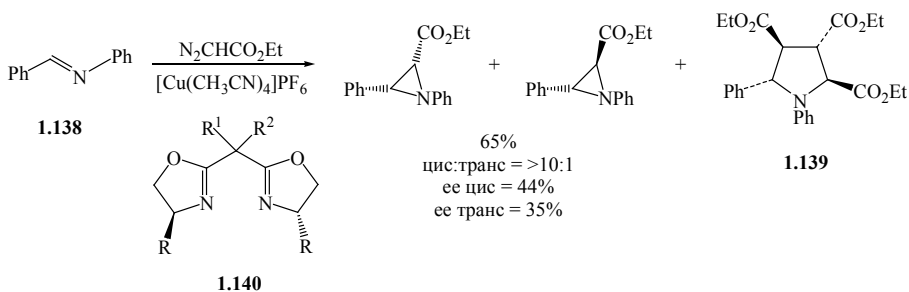


1.2.4.2. Азиридины из иминов

В реакциях карбенов или их эквивалентов (илидов) с имидами возникновение новых связей C–N и C–C приводит к образованию азиридинового цикла [13; 34; 131–134].



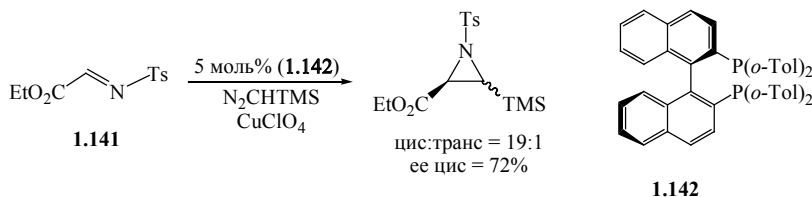
В работе [135] описано взаимодействие *N*-арилальдимина (**1.138**) с металлокарбенами, полученными из этилдиазоацетата и гексафторофосфата меди; реакция протекает с высокой диастерео- и низкой энантио-селективностью.



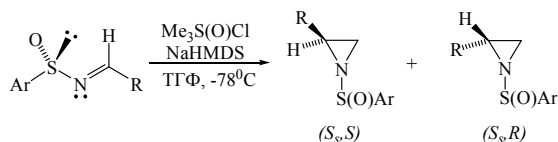
В качестве побочного продукта получен пирролидин (**1.139**, 5–11 %), выход которого существенным образом зависит от природы заместителей R и R¹ в структуре лиганда (**1.140**) [34].

В работе [117] изучено протекание приведенной выше реакции в присутствии катализаторов различных типов (H₄W₁₂SiO₄₀, K-10, нафион-Н, амберлист-15). При этом максимальный выход (93 %) достигнут в случае системы нафион-Н, а наибольшая стереоселективность (*цис* : *транс* = 99 : 1) – при использовании катализатора K-10.

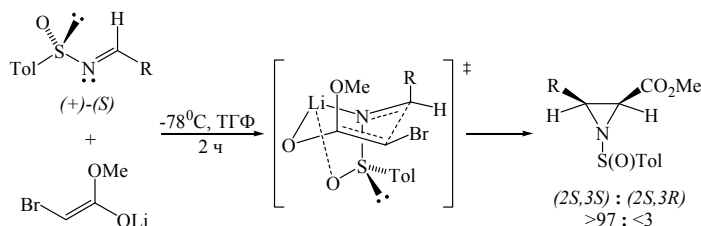
Более низкий энантиоконтроль характерен для взаимодействия триметилсиллдиазометана с *N*-тозилимином (**1.141**) [136].



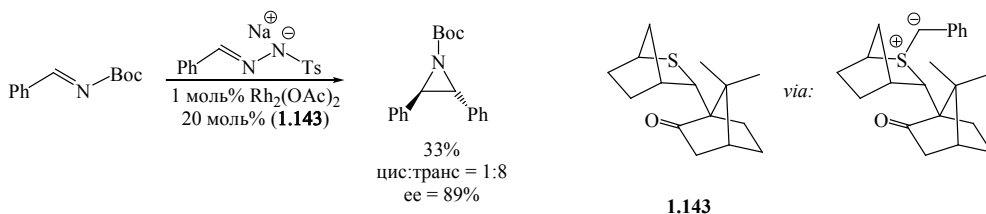
Изучено присоединение метиленимида к энантимерно чистым сульфинимидам [137; 138]. Даже в опытах с низкой стереоселективностью диастереоизомерные сульфинилазиридины удается выделить хроматографическими методами [134].



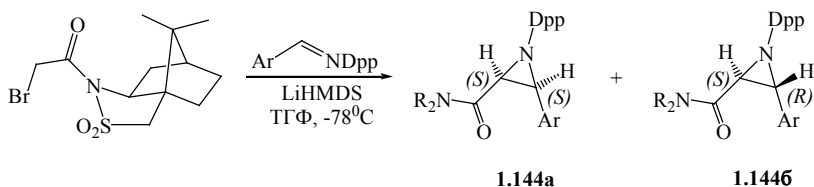
Очень высокая диастереоселективность (> 98 %) обнаружена в реакции энантимерно чистых сульфениминов с енолятом метил- α -бромацетата [139].



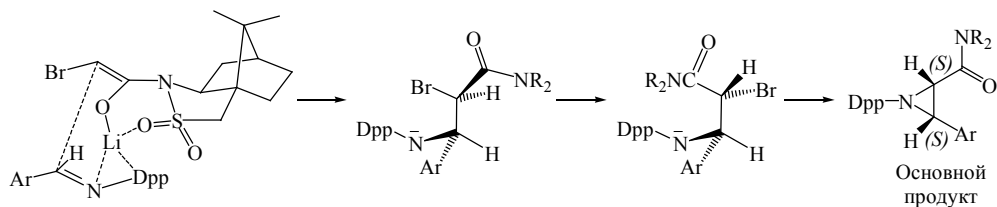
Взаимодействие илидов серы и йода с имидами протекает аналогичным образом [140]. В качестве катализаторов использованы хиральные сульфиды (**1.143**):



В 2006 г. предложен метод синтеза азиридинов по *аза*-реакции Дарзана, осуществляемой путем взаимодействия *N*-дифенилфосфинилиминов с хиральными енолятами [141; 142].

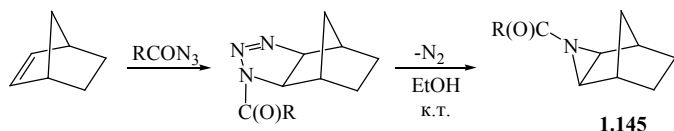


Показано, что отношение *цис*- и *транс*-изомеров (**1.144 а**) : (**1.144 б**) решающим образом зависит от природы *орто*-заместителя в Ar-фрагменте исходного имида. Ниже приведена предполагаемая схема реакции [141]:



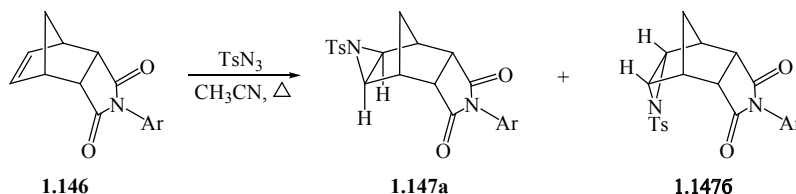
1.2.5. Триазолины и азиридины с норборнановыми фрагментами

Рассмотренные выше реакции подробно исследованы для соединений, включающих напряженный норборнановый фрагмент. В 1975 г. было описано взаимодействие ацилазидов с незамещенным норборненом [66].



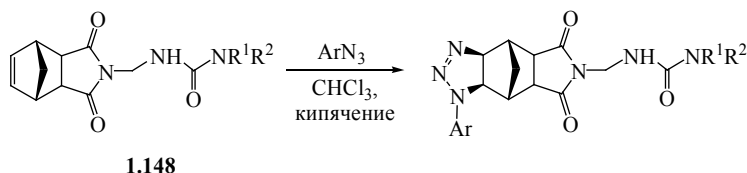
Структуры азиридинов (**1.145**) подтверждены спектральными методами, а также превращением в кислых средах в 2,7-дизамещенные норборнаны в результате раскрытия азиридинового цикла с перегруппировкой Вагнера – Мейервейна [66].

В работе [143] показано, что взаимодействие имидов (**1.146**, Ar = C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 3,4-Cl₂C₆H₃, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄ и др.) с тозилазидом при нагревании в ацетонитриле приводит к смеси *экзо*- и *эндо*-стереоизомерных азиридинов (**1.147 а,б**), выделенных в индивидуальном состоянии и охарактеризованных спектральными методами.

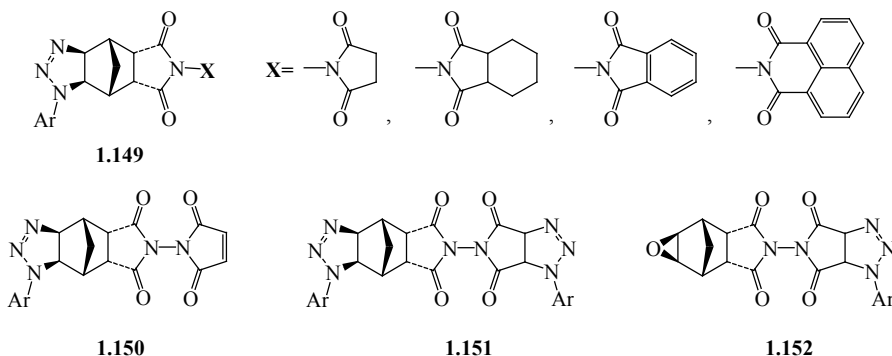


В отличие от карбонил- и сульфонилсодержащих азидов, арилазиды редко приводят к образованию азиридинов с норборнанными фрагментами; чаще всего это происходит в условиях УФ-облучения реакционных смесей, а также в результате ацидолиза триазилинов сильными кислотами. На фоне этих данных весьма неожиданными выглядят результаты азидолиза замещенных имидов ряда норборнена, полученные в последние годы.

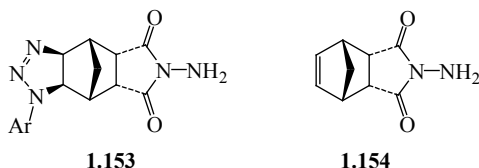
В серии работ [144–149] исследовано взаимодействие 4-нитрофенилазида с *N*-замещенными имидами и гидрозидами эндиковой кислоты.



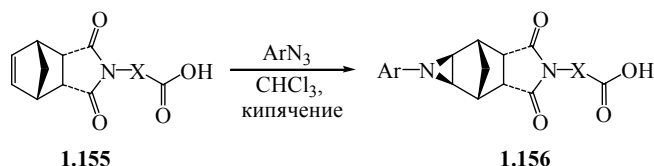
Подобно мочевинам (**1.148**), с сохранением триазилинового фрагмента при кипячении в хлороформе реагировали уретаны, амиды и другие производные имиды эндиковой кислоты [146], а также ряд производных соответствующего гидрозида [145]. Строение полученных в аналогичных условиях моно- и *бис*-аддуктов (**1.149–1.152**, Ar = 4-NO₂C₆H₄) подтверждено спектральными методами.



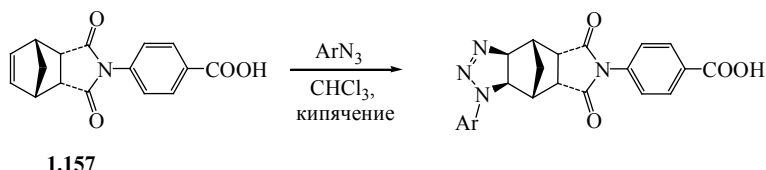
Триазалин (**1.153**) получен в реакции базового гидрозида (**1.154**).



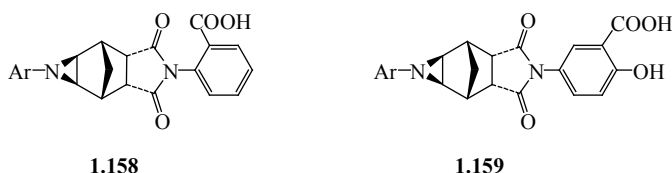
В работах [147; 149] изучены особенности реакций 4-нитро- и 4-бром-фенилазидов с карбоновыми кислотами (**1.155**, X = CH₂, CHCH₃, (CH₂)₂, (CH₂)₅, CH₂CHPh, CHCH₂COOH, CH(CH₂)₂COOH, CH(CH₂)₂CHMe₂, CH(CH₂)₂SMe) – продуктами взаимодействия эндикового ангидрида с обширной группой аминокислот, а также полученными на их основе сложными эфирами и амидами. Последние в реакции с арилами легко образуют триазины, тогда как сами кислоты в тех же условиях претерпевают превращение в соответствующие азиридины.



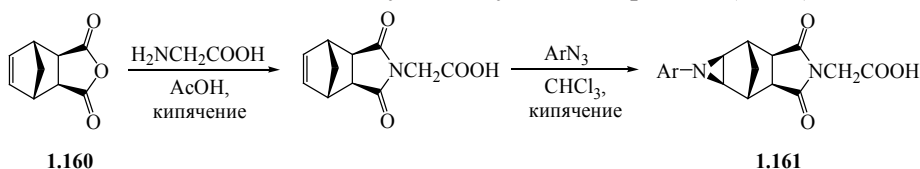
Замена растворителя на бензол или ацетонитрил оказывала незначительное влияние на выход конечных продуктов (**1.156**), тогда как снижение температуры до комнатной приводило к существенному увеличению продолжительности протекания реакции, а также снижению общего выхода азиридинов. Альтернативное направление (образование триазины) имело место в реакции имидокислоты (**1.157**) [150].



Напротив, соответствующий *орто*-изомер, а также гидроксикислота в аналогичных условиях были превращены в азиридины (**1.158**, **1.159**, Ar = 4-NO₂C₆H₄) [150].

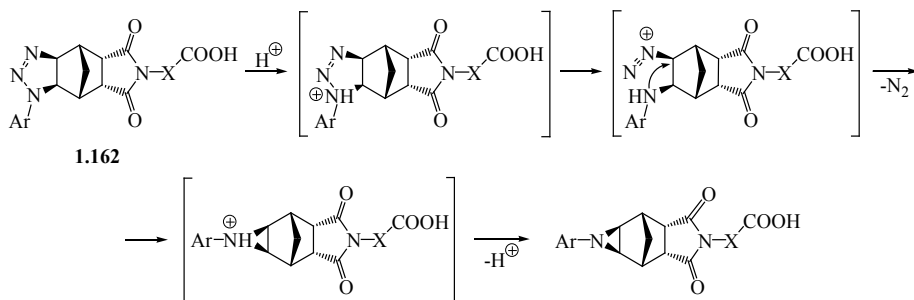


По мнению авторов [149], карбоксильная группа, расположенная во внутренней *эндо*-области норборнанового каркаса, может принимать непосредственное участие в образовании азиридинового фрагмента. Однако, как показывают опыты, проведенные с использованием *экзо*-стереоизомерного ангидрида (**1.160**), такая возможность не исключается и в случае получения азиридина (**1.161**) [149].

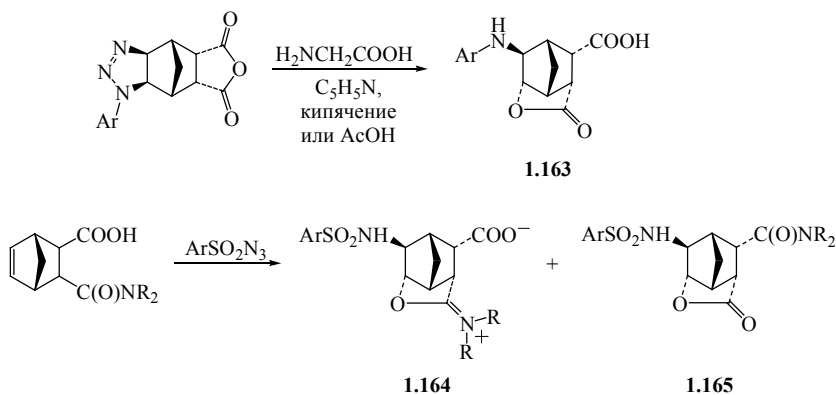


На этом основании авторами [147] было высказано предположение о межмолекулярном участии карбоксильной группы, роль которой сводилась к

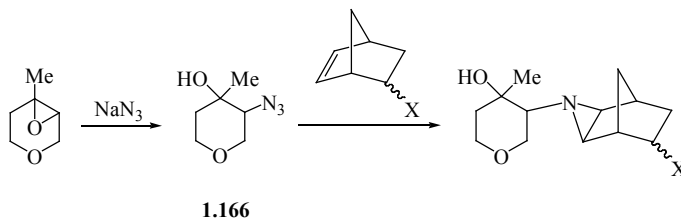
N-протонированию промежуточно образующихся триазилиновых систем (**1.162**, Ar = 4-BrC₆H₄) в условиях реакции ацидолиза.



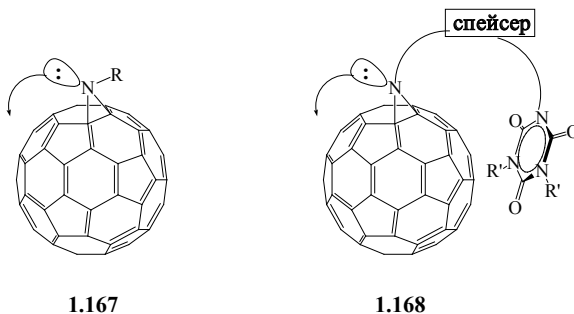
Образование азиридинов в качестве интермедиатов вытекает также из получения продуктов гетероциклизации (**1.163–1.165**) [148; 150].



В работе [151] описано получение азиридинов при взаимодействии вицинального гидроксиазида (**1.166**) с замещенными норборненами.

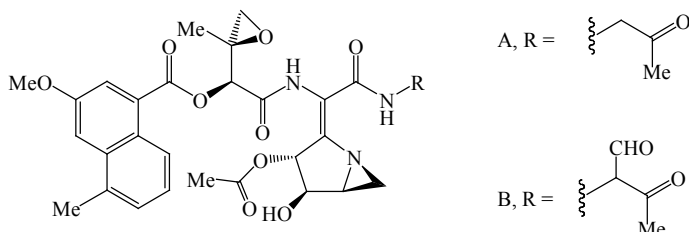


Взаимодействием C₆₀-фуллера с органическими азидами синтезированы азиридины (**1.167**, **1.168**) [9]. Показано, что включение трехчленных циклов увеличивает электроноакцепторные свойства углеродных сфер.

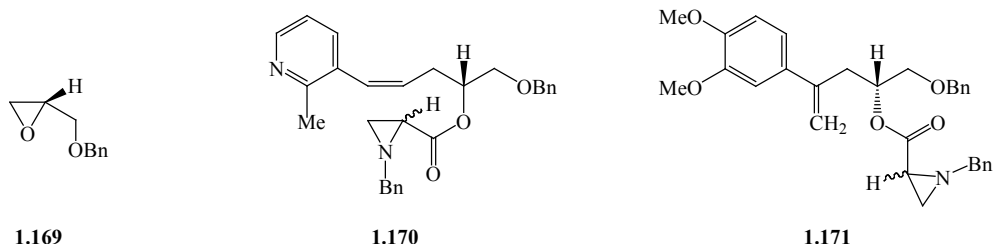


1.2.6. Синтез азиридинов из эпоксидных соединений и других гетероциклов

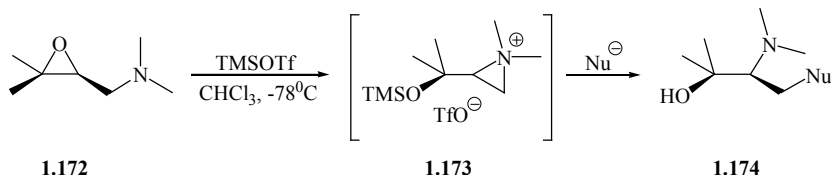
Роль эпоксидов и азиридинов в развитии органической и медицинской химии трудно переоценить. Особый интерес представляют азиномицины А и В – природные вещества, открытые в 1986 г., включающие эпоксидные и азиридиновые циклы и обладающие цитотоксическим и противоопухолевым действием [15; 33; 152; 153].



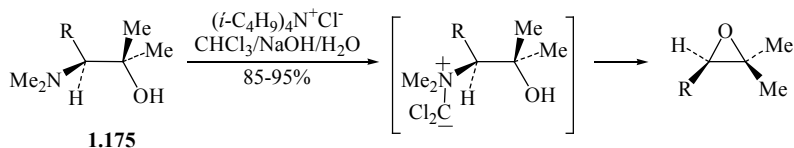
В работах С. Такано с сотр. [154–156] описано превращение оптически активного (*S*)-бензилглицидола (**1.169**) в аналоги природных нейротоксинов с промежуточным образованием азиридинов (**1.170**, **1.171**).



Известны многочисленные примеры трансформаций эпоксидов с образованием аминоспиртовых интермедиатов [33; 39; 40; 50; 58; 61; 77; 157]. В ряде случаев подтверждено образование азиридинов из эпоксидов в качестве промежуточных продуктов реакций [158–160]. Так, описана индуцированная кислотами Льюиса изомеризация эпоксиаминов (**1.172**) в соответствующие 2-триметилсилокси-метилазиридиновые ионы (**1.173**). Интермедиаты охарактеризованы с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и под действием азотсодержащих нуклеофилов региоселективно трансформированы в конечные продукты (**1.174**) с полным стереохимическим контролем [159].

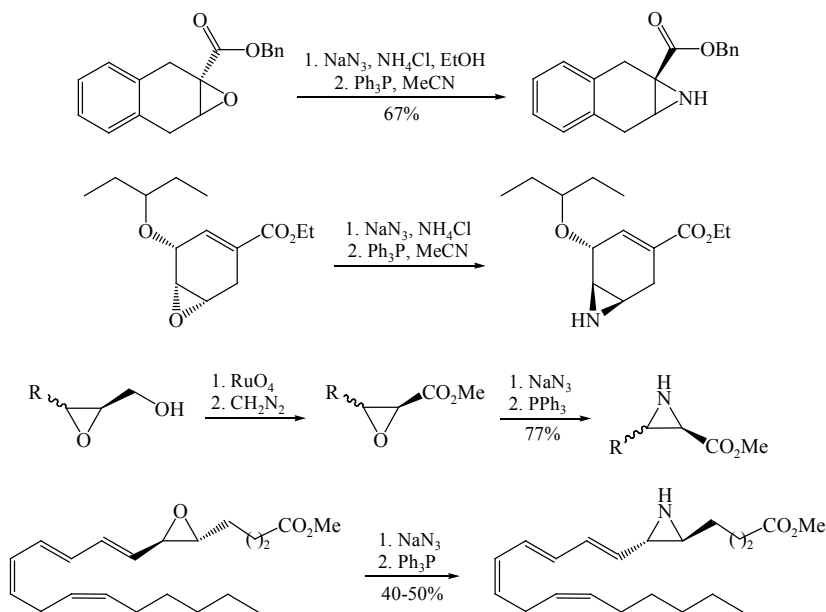


Показательно, что возможности органической химии предполагают и обратное превращение β -аминоалкоголей (**1.175**) в оксираны при взаимодействии с дихлоркарбеном, генерированным *in situ* в условиях межфазного катализа [161].

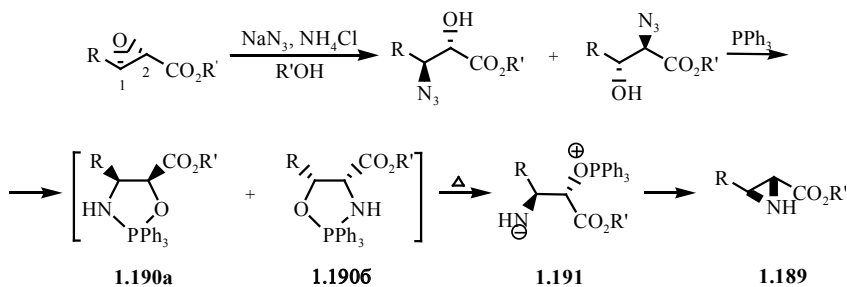


П. О'Брайн с сотр. разработали *one-pot* метод превращения стирилоксида [(*R*)-**1.176**] в хиральный диамин [(*R*)-**1.177**] через азиридиновый интермедиат [(*S*)-**1.178**] [162; 163].

Известны многочисленные примеры одnoreакторных превращений эпоксидных соединений в азиридины в условиях реакции Мицунобу [1; 10; 33; 63; 167; 168].

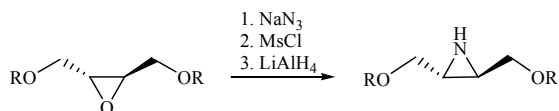


В работе [168] упомянутым выше методом осуществлен синтез эфиров азиридин-2-карбоновых кислот (**1.189**, R = Pr, CH₂Ph, Ph, Ar, R' = Me, Et), как рацемических, так и оптически активных.

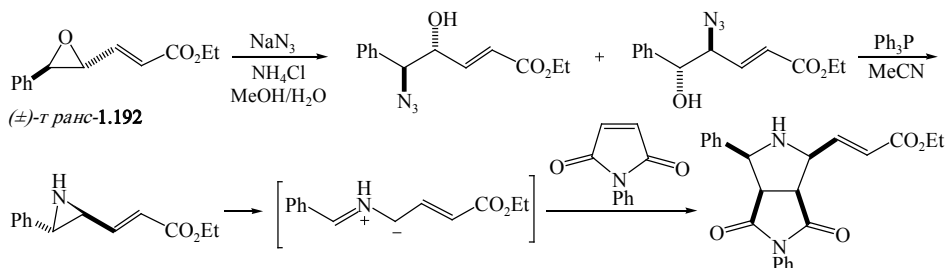


Образование азиридина из интермедиатов (**1.190 а,б**) происходит с расщеплением связи P–N и превращением в биполярный ион (**1.191**), который впоследствии дает продукт (**1.189**) и трифенилфосфиноксид. Инверсия конфигурации у атомов C¹ и C² протекает на первой и последней стадиях реакции соответственно [168].

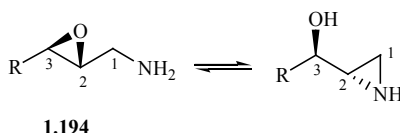
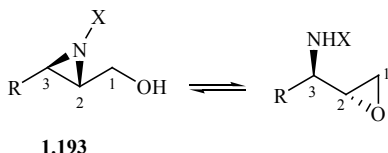
Подтверждена возможность подобного рода превращений и в других условиях [169].



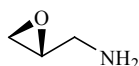
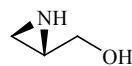
В работе [157] приведен сравнительный анализ результатов превращения эпоксида (**1.192**) по приведенной выше схеме, а также в присутствии диплярофила *N*-фенилмалеимида и подобных ему реагентов.



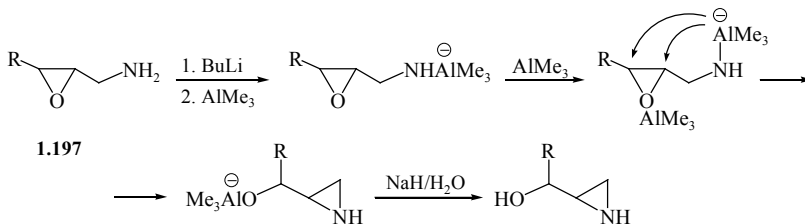
Второе направление связано с открытием *аза*-перегруппировки Пайна активированных 2-азиридинометанолов (**1.193**, R = Alk, Ar, X = H, Ms, Ts), а также 2,3-эпоксиминов (**1.194**, R = Alk, Ar) в основных средах [128; 170; 171].



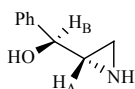
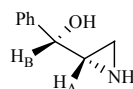
По результатам неэмпирических квантово-химических исследований Ибука с сотр. установили повышенную стабильность 2,3-эпоксиминов (**1.195**) по сравнению с изомерным 2-азиридинометанолом (**1.196**) [128].

**1.195** $E_{\text{отн.}} = 0.00$ ккал/моль**1.196** $E_{\text{отн.}} = 4.77$ ккал/моль

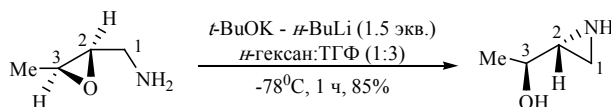
В некоторых работах предложены условия, пригодные для практического получения азиридинов по приведенной выше схеме. В [172] они включают взаимодействие BuLi и AlMe₃ с эпоксидами (**1.197**, R = Me, *n*-Bu, Ph). Реакции проведены в безводном ТГФ при -80 °С с выходами 69–78 %, которые мало зависят от *эритро*- или *трео*-конфигурации конечных азиридинов.



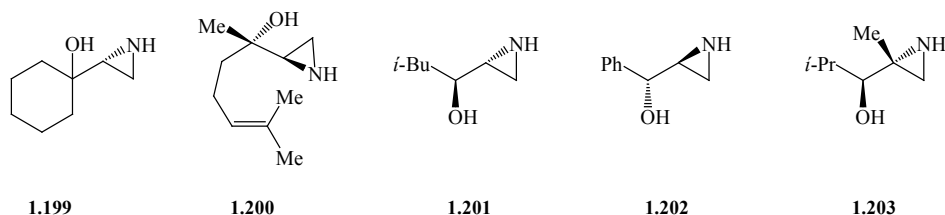
Для соединений (**1.198 а**) и (**1.198 б**) вицинальные константы спин-спинового взаимодействия J_{AB} составляют соответственно 3.8 и 6.4 Гц [172].

**1.198а****1.198б**

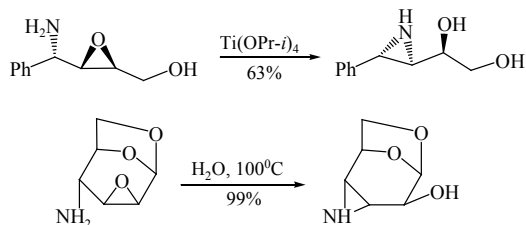
Ибука с сотр. [128] предложили иные условия превращения эпоксидов в азиридины:



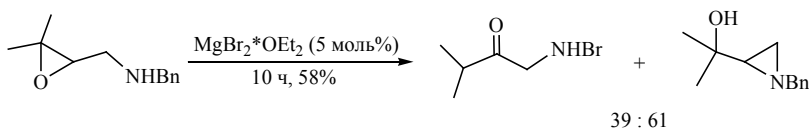
С выходами 80–96 % по этой же методике синтезированы азиридины (**1.199–1.202**), тогда как соединение (**1.203**) получено с выходом 40 %.



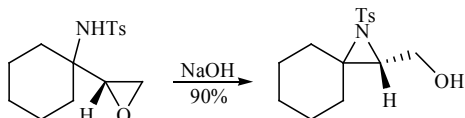
Трансформация эпоксидов в азиридины происходит также в присутствии комплексов титана [173] или просто при нагревании [1].



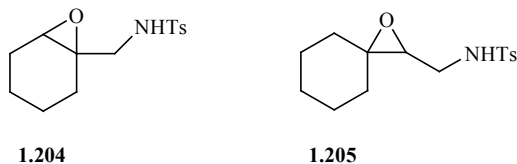
В работе [171] М. Карикоми с сотр. изучено галогенирование 2,3-эпоксиминов бромидом магния. При этом главными продуктами реакции оказались азетидины. Предпочтительному образованию азиридинов благоприятствовало уменьшение концентрации катализатора, а также увеличение общей продолжительности реакции.



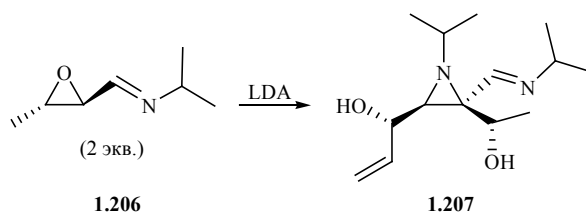
Показана возможность синтеза азиридинов перегруппировкой эпокситозилатов. В работе [174] описаны реакции *N*-тозил-оксиранометиламинов с водным раствором гидроксида натрия. Продукты реакции (*N*-тозилазиридинометанола) получены с количественным выходом по пути внутримолекулярного раскрытия эпоксидного цикла атомом азота тозиламиногруппы; при этом соответствующие азетидины не образуются. Легкость протекания гетероциклизации связывают с высокой нуклеофильностью *N*-анионов, количественно генерируемых в щелочной среде при отщеплении протонов сульфонамидных группировок.



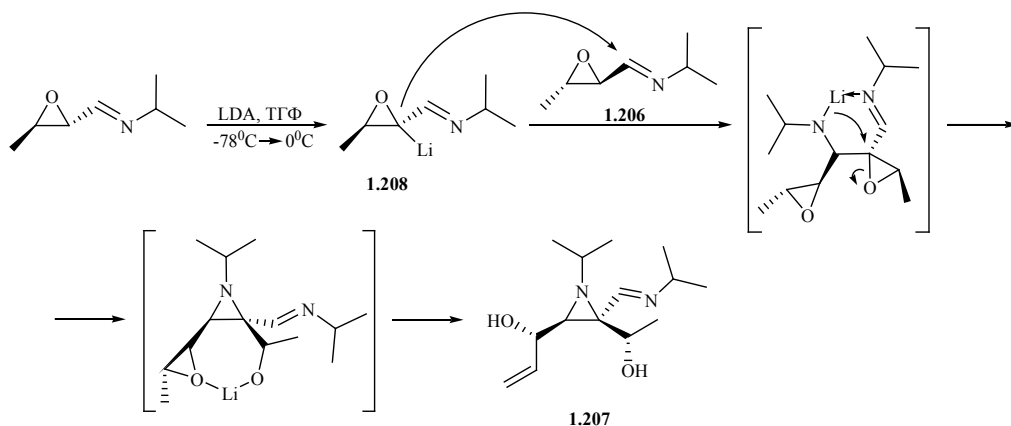
Образованию спироазиридинов не препятствуют метильные группы, расположенные в непосредственной близости от оксиранового фрагмента; эпоксиды (**1.204**, **1.205**) в описанных условиях не реагируют.



В работах [175; 176] представлен новый тип *aza*-реакции Пайна, в которой оксиранилкарбальдимин (**1.206**) превращается в азиридиналкоголь (**1.207**) с исключительной регио- и диастереоспецифичностью под действием литийорганических нуклеофилов.

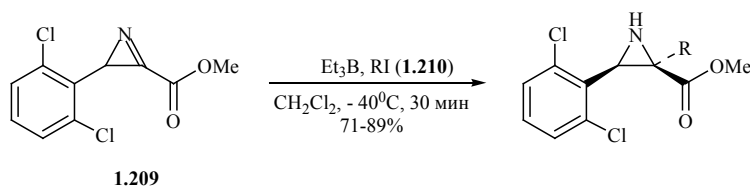


В этой реакции в качестве интермедиата выступает α -литиированный эпексид (**1.208**), который претерпевает димеризацию под действием оксирана (**1.206**). Образование димера протекает как *one-pot* превращение, в котором диастереоизомерно однородный азиридин (**1.207**) образуется в результате взаимодействия интермедиата (**1.208**), полученного из одного энантиомера субстрата, в реакции с другим энантиомером исходного эпексида [175].

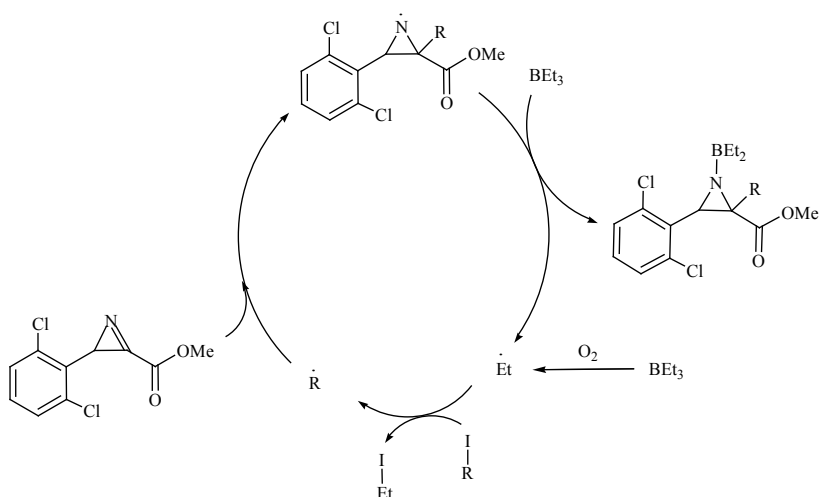


Безусловно ценной представляется возможность превращения в азиридины других гетероциклических систем; примеры подобных реакций приведены в обзорах [33; 34] и других работах [177].

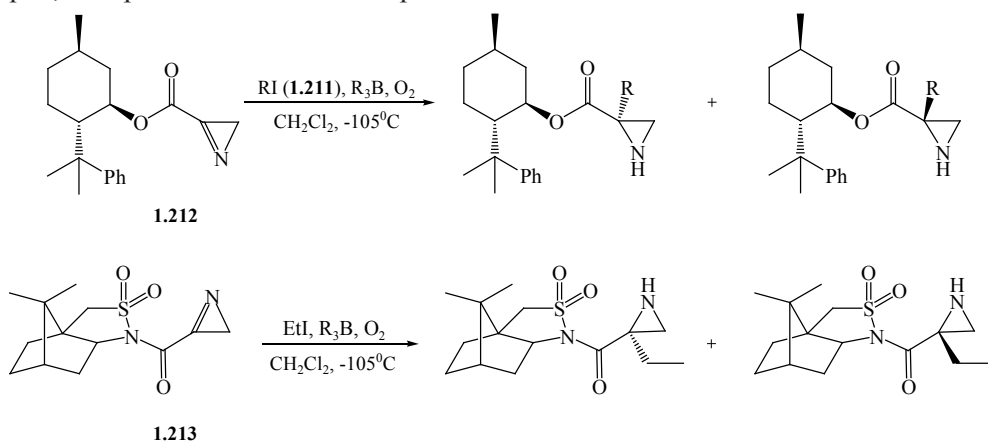
Азиридины получают при гидрировании азиринов. Трансформация последних сопровождается радикальное присоединение к азириноксидату (**1.209**) йодистых алкилов (**1.210**, R = Et, *i*-Pr, *t*-Bu, циклогексил) [178].



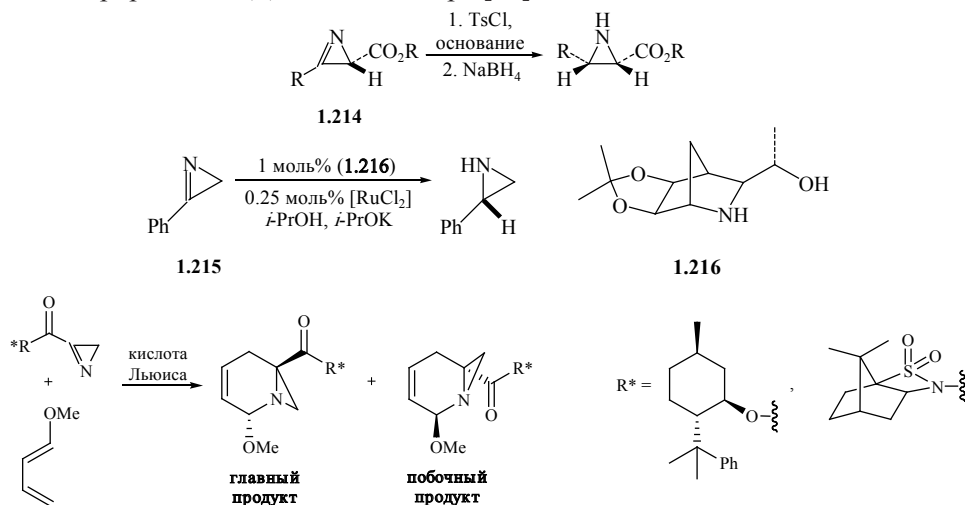
Взаимодействие соединения (**1.209**) с арилйодидом, фенетилйодидом, *n*-C₆H₁₃I, *n*-C₈H₁₇I протекает с выходами 7–53 %, тогда как с йодистым аллилом реакция не происходит. Возможный механизм превращения приведен ниже [178]. Опыты показали, что 2Н-азирины являются эффективными акцепторами радикалов в реакциях с вторичными и третичными алкилйодидами.



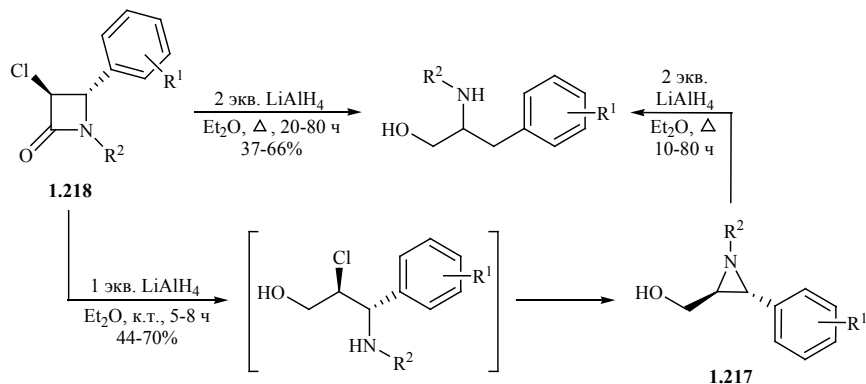
В работе Сомфай с сотр. [179] изучено присоединение алкилийодидов (**1.211**, R = Et, *n*-Bu, *i*-Pr, и др.) к хиральным азиринам (**1.212**, **1.213**), установлено влияние растворителей (CH₂Cl₂, Et₂O, PhMe, ТГФ) на выход азиридинов и соотношение изомеров, которое изменяется в интервале от 96 : 4 до 49 : 51.



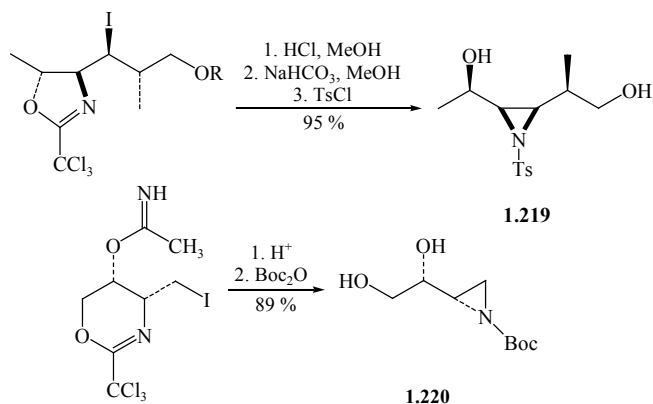
Приведены примеры восстановления азиринов (**1.214**, **1.215**), а также их участие в гетерореакциях Дильса – Альдера [32].



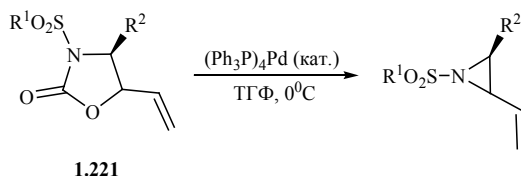
В работе [180] Д'Кимпе с сотр. предложили оригинальный метод синтеза 2-арил-3-(гидроксиметил)азиридинов (**1.217**) превращением 4-арил-3-хлоро- β -лактамов (**1.218**, $R^1 = \text{H}$, 2-F, 4-Cl, 4-OMe, $R^2 = \text{Pr}$, *i*-Pr, *i*-Bu, Bn), а также последующее раскрытие азиридинового цикла алюмогидридом лития.



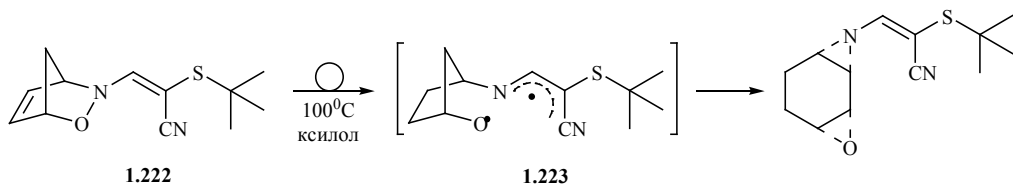
Известны удачные попытки трансформации оксазолинов и их шестичленных аналогов в азиридины (**1.219**, **1.220**) [181–183].



В работах [184; 185] показано, что азиридины могут быть получены из более доступных оксазолидинонов (**1.221**).



Известны примеры одновременного возникновения эпоксидного и азиридинового фрагментов на основе оксазина (**1.222**) [186] и его аналогов.



Термическую радикальную изомеризацию связывают с влиянием каптодательной группы, индуцирующей возникновение бирадикального интермедиата (**1.223**).

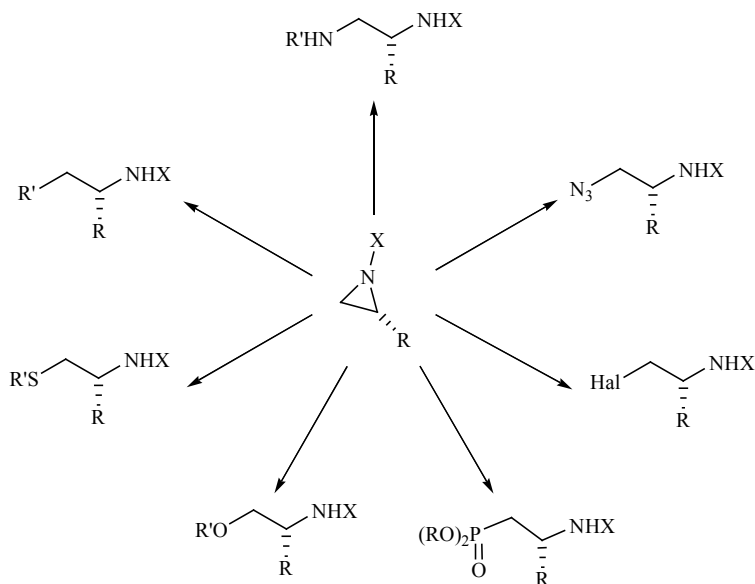
1.3. ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ АЗИРИДИНОВ

1.3.1. Общие представления о раскрытии азиридинового цикла

Ввиду практической важности этих реакций изучению особенностей их протекания и установлению механизмов посвящено несколько полноценных работ [2; 13; 36; 187]. Среди них – фундаментальные обзоры Ху (2004 г.) [188], Бергмейера и Краке (2010 г.) [189], Юдина и Хили (2009 г.) [190], В. А. Чебанова (2008 г.) [113]. Известна специальная работа [51], посвященная изучению раскрытия кольца *N*-сульфонилазиридинов, а также синтезу аминокислот на их основе.

Как известно, реакционная способность замещенных азиридинов существенным образом зависит от напряженности трехчленного цикла, которая составляет 111 кДж/моль и сравнима с таковой для оксиранов [13], а также от электроотрицательности гетероатома. Оба фактора приводят к относительно мягким условиям раскрытия *N*-гетероцикла, хотя и более жестким, чем в реакциях эпоксидных соединений.

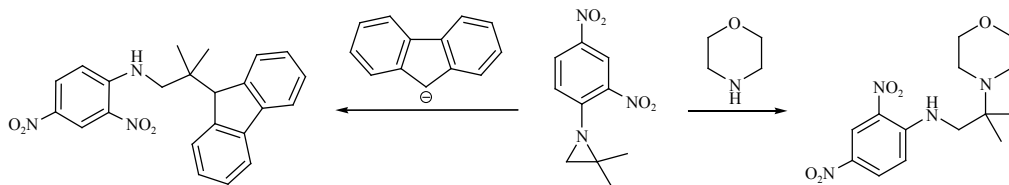
Превращения азиридинов могут протекать как по гомолитическому, так и гетеролитическому механизмам, приводя к раскрытию цикла с присоединением различных нуклеофилов [2; 11; 13; 65; 187; 188]. Показанная ниже схема подтверждает, что в реакциях азиридинов с нуклеофильными реагентами по аналогии с реакциями эпоксидных соединений наблюдается предпочтительная атака по терминальному углеродному атому [13; 33; 191–193].



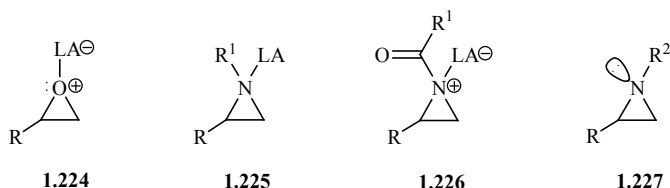
Для реакций несимметрично замещенных азиридинов, в особенности для тех случаев, когда в непосредственной близости от этилениминного фрагмента располагается бензольное кольцо, характерна атака по атому углерода C².



Аномальная региохимия наблюдается также для реакций с объемными нуклеофилами и относительно слабыми основаниями Льюиса, а также для субстратов со слабо активирующим заместителем у атома азота [13; 194].



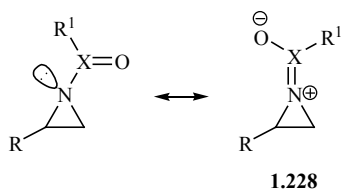
В реакциях эпоксидных соединений (**1.224**) продемонстрирована решающая роль кислот Льюиса, которые, связываясь с кислородным атомом за счет его неподеленных электронных пар (НЭП), тем самым ослабляют напряженную связь (C–O), способствуя значительному повышению скорости раскрытия трехчленного цикла [13; 192; 195].



Реакции азиридинов зависят от присутствия кислот Льюиса в гораздо меньшей степени, чем реакции эпоксидов. В случае азиридинов подобного рода взаимодействия возможны лишь для субстратов (**1.225**, $R^1 = \text{H, Alk}$) с неоксигенированными заместителями у атома азота; в реакциях *N*-замещенных азиридинов активация субстратов должна приводить к эффективному раскрытию трехчленного цикла. Тем не менее, в большинстве случаев желательно присутствие у атома азота полярных кислородсодержащих заместителей, в первую очередь – для защиты от депротонирования в реакциях с высокоосновными нуклеофилами, а, во-вторых, – для дополнительной, хотя и менее эффективной, чем в случае (**1.225**), активации (**1.226**).

Начиная с 60-х годов прошлого века, азиридины классифицировали на «активированные» и «неактивированные» в зависимости от присутствия положительного заряда на атоме азота субстрата. Эта классификация тесно связана с характером *N*-заместителей [13].

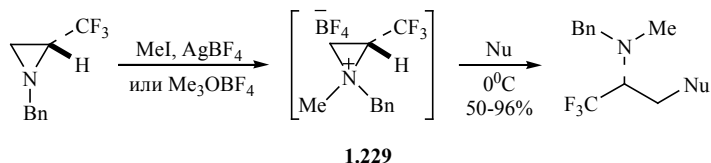
К активирующим относятся карбонил-, сульфинил-, сульфонил-, фосфинил- и фосфорилсодержащие заместители. При этом в молекулах соответствующих азиридинов (**1.227**, $R^2 = \text{C(O)R}^1, \text{S(O)R}, \text{SO}_2\text{R}, \text{P(O)R}^1_2, \text{P(O)(OR}^1)_2$) существует незначительное резонансное взаимодействие между НЭП атома азота и связями C(O), S(O) или P(O). Кинетическая активация, обеспеченная этими заместителями, базируется на проявлении индуктивных эффектов и приводит к дополнительной поляризации связей C–N. Важен также и термодинамический фактор, который проявляется в стабилизации амидоподобного аниона (**1.228**), развивающегося при разрушении этиленминного цикла.



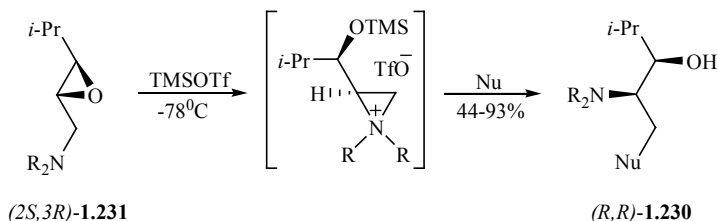
Дополнительная резонансная стабилизация проявляется прежде всего в молекулах *N*-карбонилсодержащих азиридинов; напротив, стабилизация сульфон- и фосфонамидных анионов реализуется только по индукционному механизму. Таким

образом, именно группа $>\text{C}=\text{O}$ в молекулах ацилсодержащих азиридинов представляет собой наиболее выраженный электрофильный центр; в связи с этим побочная реакция деацилирования становится главенствующей. В пользу подобных рассуждений свидетельствует и тот факт, что присутствие алкоксикарбонильного заместителя с более слабой электрофильностью карбонильной группы направляет атаку нуклеофильных реагентов по атомам углерода азиридина [13].

В том случае, если активирующая группа у атома азота отсутствует, нуклеофильная реакционная способность резко возрастает благодаря формированию иона азиридиния (**1.229**). Последний образуется в результате *N*-алкилирования или *N*-протонирования исходных структур [2].

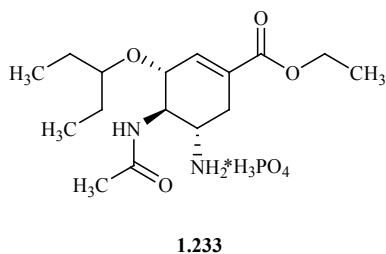
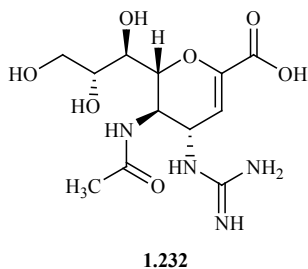


Успешное получение aminoалкоголей (**1.230**, $\text{R} = \text{Bn}$, All , PPu и др.) осуществлено путем превращения хиральных эпоксидов (**1.231**) с промежуточным образованием ионов азиридиния и последующим использованием перегруппировки Пайна [196–199].

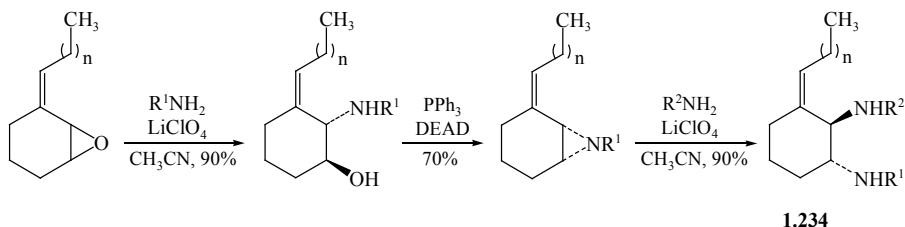


1.3.2. Реакции азиридинов с аминами и азидами

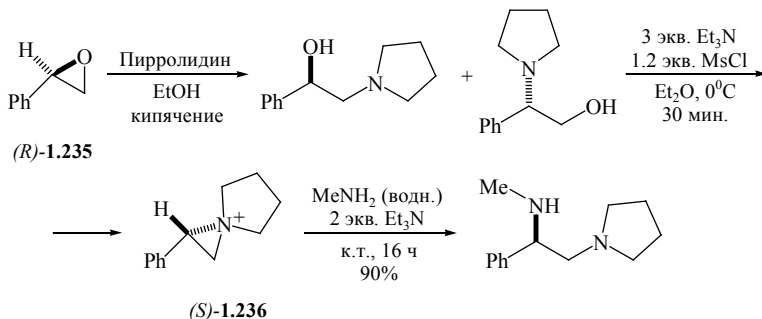
В последнее десятилетие описаны реакции азиридинов с многочисленными нуклеофильными реагентами, в частности, аминами различных типов [187; 200], приводящими к образованию соединений с несколькими аминогруппами. Полиамины составляют основу тщательно разрабатываемой области биомедицинских исследований, направленных на создание лекарственных препаратов, действующих на ЦНС. Кроме того, замещенные 1,2-диамины представляют собой биологически и синтетически важную группу соединений, которые могут служить синтонами для конструирования многочисленных антиВИЧ препаратов; к числу последних относятся занамивир (**1.232**) и озельтамивир (**1.233**) – мощные ингибиторы нейраминидазы [200].



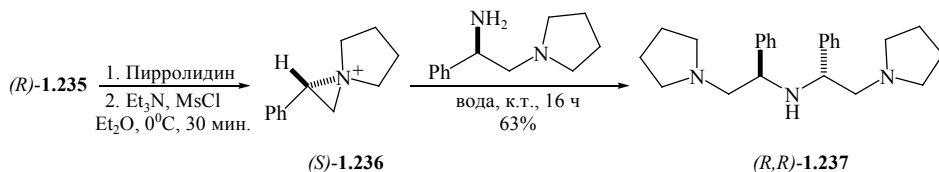
Многие алициклические диамины обладают лейшманицидной и трипаноцидной активностью. К подобного рода соединениям относятся и 1,2-циклогександиамины (**1.234**) [75].



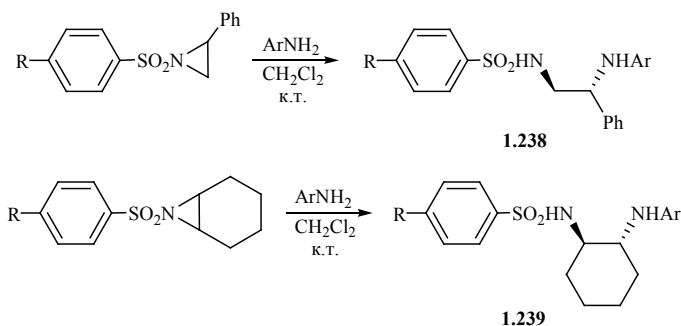
В работе [163] предложен удобный однореакторный метод синтеза новых диаминов на основе оптически активного стиролоксида [(*R*)-**1.235**].



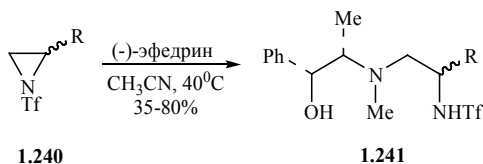
В качестве циклического амина применяли также пиперидин, а наряду с метиламином – аммиак, анилин, *трет*-бутиламин и бензиламин. Взаимодействием азиридинового иона [(*S*)-**1.236**] с соответствующим диамином получен C_2 -симметричный триамин [(*R,R*)-**1.237**].



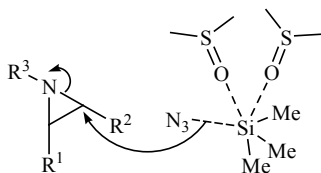
В ряде случаев ароматические амины также оказались способными к взаимодействию с азиридинами, причем даже в отсутствие катализаторов. Диамины (**1.238**, **1.239**, R = H, Me, Cl) были получены в мягких условиях в среде хлористого метилена [201].



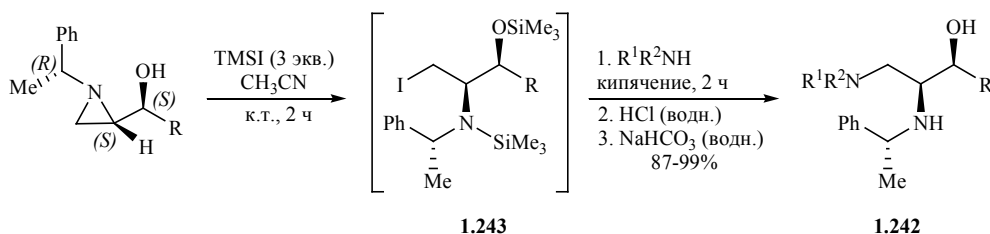
В работе [3] описано взаимодействие азиридинов (**1.240**, R = Me, *i*-Pr, *t*-Bu, Bn, Ph) с (–)-эфедрином. Реакции проходили строго региоселективно по аминогруппе реагента. Синтезированные диаминоалкоголи (**1.241**) проявили свойства лигандов, обеспечивающих энантиоселективное алкилирование альдегидов.



Оценка пригодности растворителей (H_2O , PhMe, MeCN, ДМФА, ДМСО) для получения диаминов и аминотиолов дана в работе [202]. В обоих случаях рекомендован ДМСО (температурный режим – 60 и 40 °C, продолжительность реакции – 6 и 1,5 ч, общие выходы продуктов – 85 и 90 % соответственно). По мнению авторов, механизм подобного рода превращений должен включать тыловую атаку реагента в присутствии силосодержащих нуклеофилов (Me_3SiN_3) при непосредственном участии молекул растворителя.

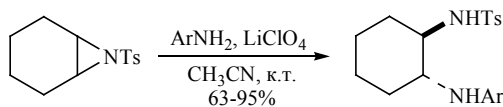


Показана возможность двухступенчатого синтеза аминокислот (1.242, $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1\text{R}^2\text{N} =$ пирролидинил, пиперидинил, морфолинил) через образование соответствующего интермедиата (1.243) с последующим его аминолитом [203].

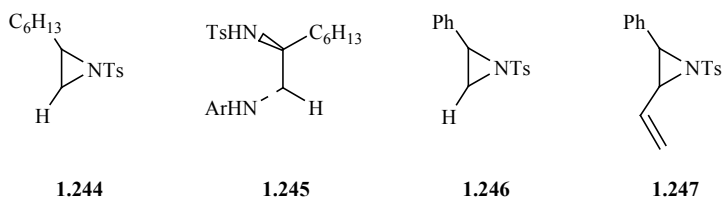


При этом аминолит довольно часто нуждается в содействии катализаторов – LiClO_4 , BF_3 , InBr_3 и других кислот Льюиса [188; 204; 205].

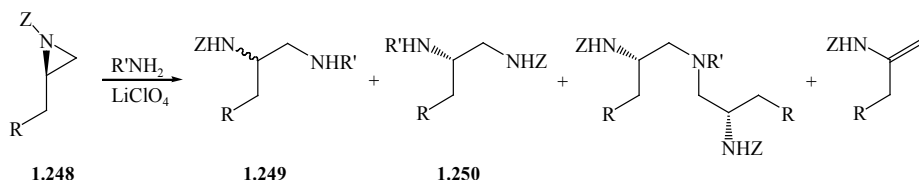
1,2-Диамины получают из тозилазиридинов по приведенной ниже схеме:



Аминолит монозамещенного тозилазиридина (1.244) протекает с преимущественным образованием диамина (1.245), тогда как аналогичные реакции для структур (1.246, 1.247), напротив, характеризуются атакой по стерически менее доступным углеродным атомам (от 70 : 30 до 95 : 5) [200].

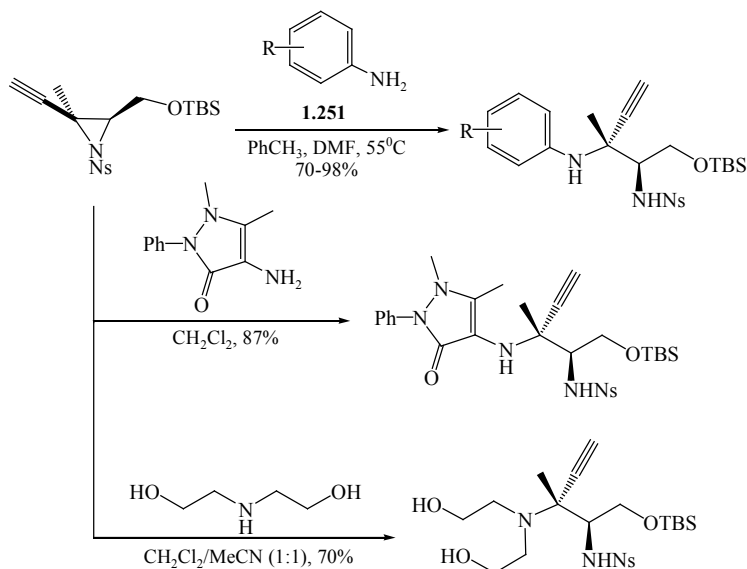


Азиридины (1.248, $\text{R} = \text{CO}_2\text{Bu}-t$), полученные на основе аминокислот, используют как синтоны в псевдопептидном синтезе [72].

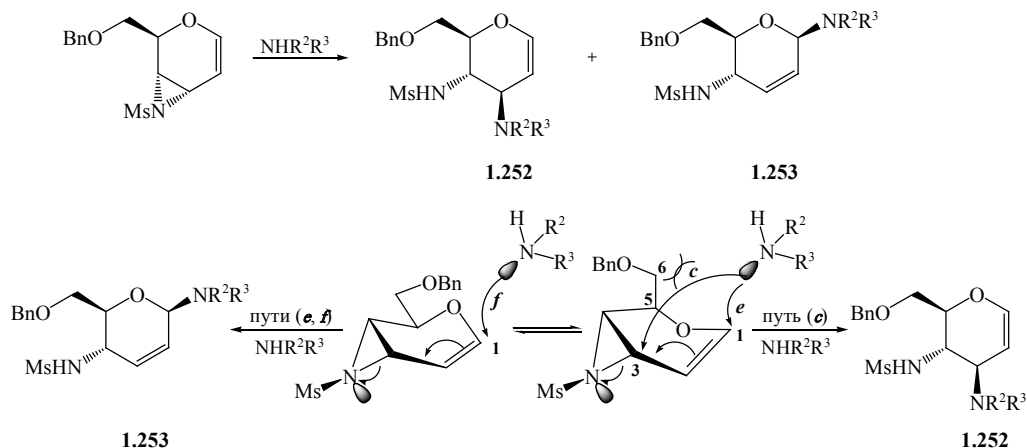


Менее селективное превращение с тем же катализатором (LiClO_4) осуществлено при участии бензил- и аллиламинов, а также эфиров аминокислот; основные продукты (**1.249**, **1.250**, 60–88 %) получены в отношении от 1 : 8 до 1 : 14 в результате атаки по стерически более доступному углеродному атому.

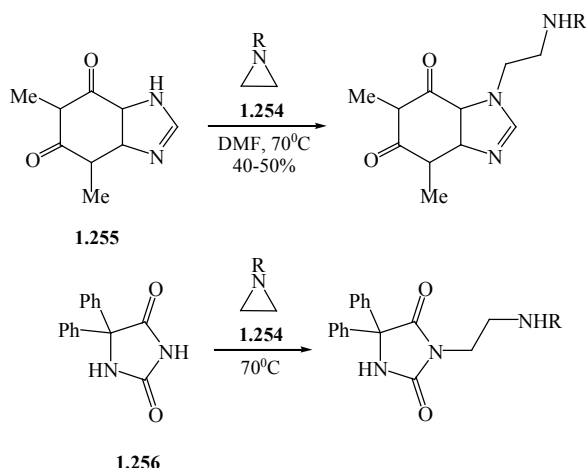
В работе [206] описано раскрытие тризамещенных азиридинов арил-аминами (**1.251**, $\text{R} = \text{OMe}, \text{NO}_2, \text{OH}$). Обращает на себя внимание регио- и стереоспецифичность атаки по максимально замещенному атому углерода.



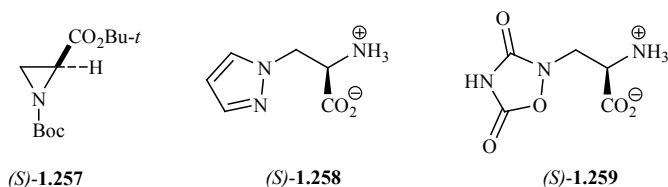
Взаимодействие первичных и вторичных алифатических аминов с циклическими аллильными азиридинами происходит как *анти*-1,2- или *анти*-1,4-присоединение [207]. Соотношение аддуктов (**1.252**, **1.253**, $\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{Me}, \text{Et}, n\text{-Pr}, i\text{-Pr}, i\text{-Bu}, t\text{-Bu}, \text{All}, \text{Bn}$ и др.) существенным образом зависит от характера амина: так, при переходе от первичных к вторичным аминопроизводным наблюдается отчетливое уменьшение вклада *анти*-1,2-продукта.



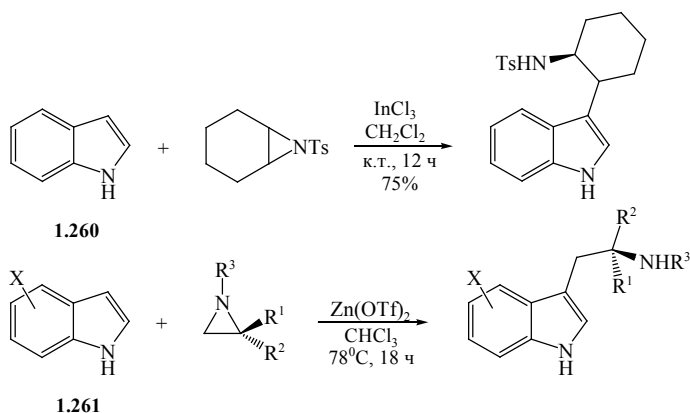
В работе [208] показано, что взаимодействие азиридинов (**1.254**, R = H, Bu) с реагентами (**1.255**, **1.256**), содержащими N–H группы различной кислотности, протекает селективно и с высокими выходами.



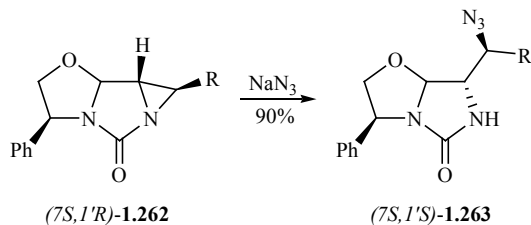
Взаимодействие азиридина (**1.257**) с пиразолом и 1,2,4-оксадiazолин-3,5-дионом протекает в присутствии трифторуксусной кислоты и завершается образованием аминокислот (**1.258**, **1.259**) с выходами 60 и 49 % соответственно [209].



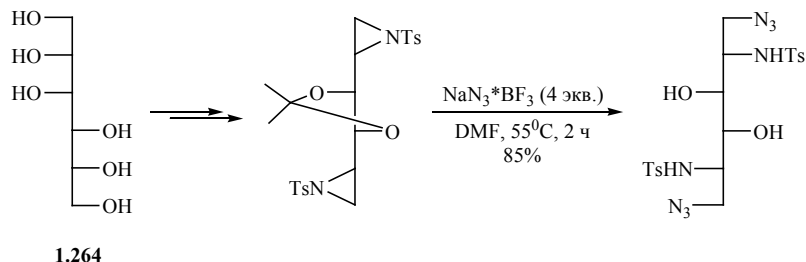
Показано, что взаимодействие индолов (**1.260**, **1.261**) с различными по структуре азиридинами протекает региоселективно без участия аминогруппы [210; 211].



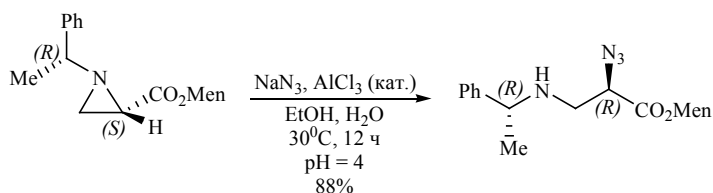
Азиридины с легкостью подвергаются азидолизу под действием реагентов типа NaN_3 [2; 212]. При этом трициклические этиленимины (**1.262**, R = Pr, Ph) образуют менее напряженные бициклические системы (**1.263**).



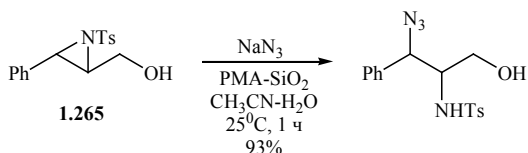
Раскрытие хиральных бис-азиридинов, синтезированных из *D*-маннитола (**1.264**), осуществлено при участии многочисленных металлоорганических реагентов, галогенидов металлов, фенолмеркаптана, а также $\text{NaN}_3 \cdot \text{BF}_3$ [67].



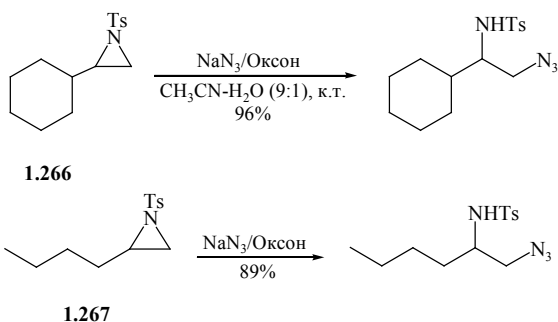
В роли катализатора для подобных реакций успешно выступает хлористый алюминий [213].

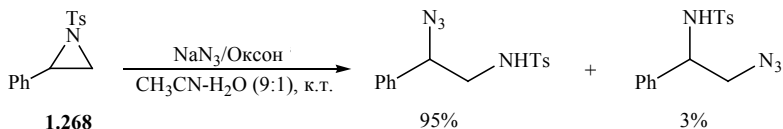


Эффективным ускоряющим агентом раскрытия цикла тозилазиридина (**1.265**) азидом натрия является закрепленная на силикагеле фосфомолибденовая кислота (PMA-SiO_2); в этом случае азид-анион присоединяется по бензильному положению молекулы субстрата [194; 214].



В работе [215] азидолиз тозилазиридинов (**1.266–1.268**) проводили в присутствии оксона.

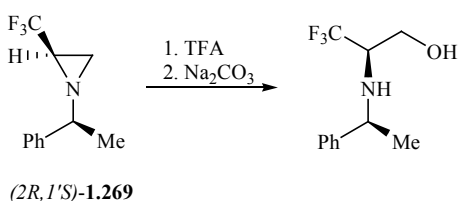




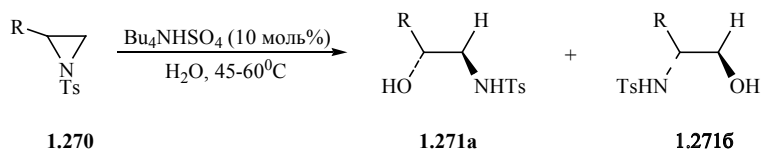
Взаимодействие реагентов происходит в мягких условиях с высокими выходами. Приведенные примеры свидетельствуют о существенной, хотя и альтернативной региоселективности, зависящей от характера заместителей при азиридиновом фрагменте.

1.3.3. Взаимодействие с *O*-нуклеофилами

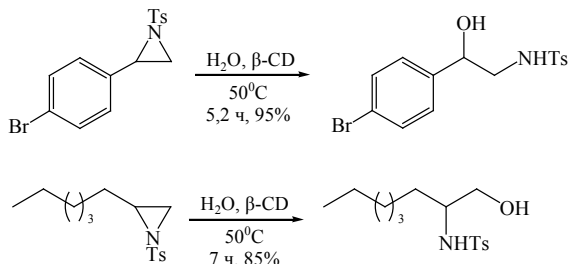
Широко изучаются реакции азиридинов с кислородсодержащими нуклеофильными реагентами, такими как вода, спирты и кислоты [33; 72; 216; 217]. Под действием воды происходит образование аминоспиртов. При этом в насыщенных системах (**1.269**) нуклеофильная атака осуществляется исключительно со стороны менее стерически загруженного углеродного атома азиридина [2; 218].



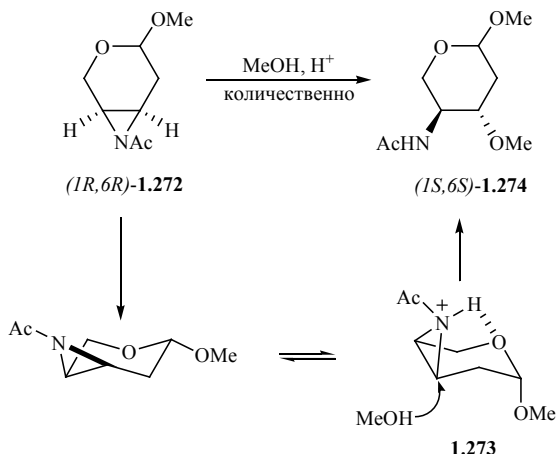
В работе [217] для проведения реакции гидролиза в качестве эффективного катализатора использован бисульфат тетрабутиламмония. В продуктах взаимодействия тозилазиридинов (**1.270**, R = Bu, Ph) методом ЯМР обнаружено присутствие двух изомеров (**1.271 а,б**) в отношениях 41 : 59 и 95 : 5 соответственно.



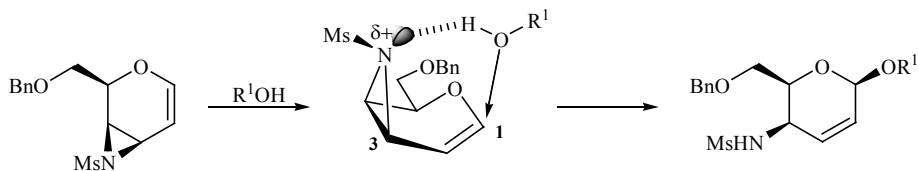
Более высокая региоселективность наблюдалась в реакциях гидролиза азиридинов в нейтральных средах в присутствии β -циклодекстринов [216]. Многочисленные арилазиридины были атакованы молекулами воды по бензильному атому углерода, а алкилазиридины – по терминальному углероду трехчленного цикла.



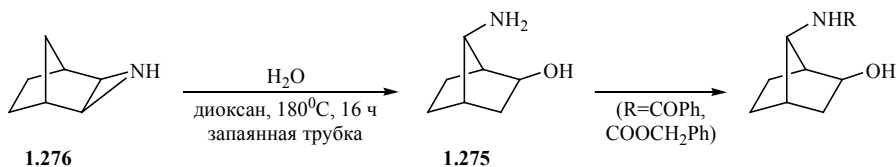
Строгая регио- и стереоселективность гидролиза азиридина (**1.272**) базируется на участии соседней группы, образующей внутримолекулярную водородную связь с протоном в азиридиновом ионе (**1.273**). Конформация этого иона определяет благоприятное *транс*-диаксиальное раскрытие трехчленного цикла с селективным образованием аминоэфира (**1.274**) [2; 219].



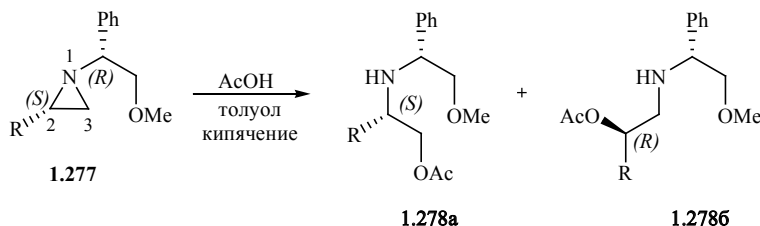
В работе [207] показано осложнение, вызванное появлением двойной связи в аллильном положении по отношению к азиридиновому фрагменту. В этом случае алкоголиз завершается образованием продукта *син*-1,4-присоединения. Схема соответствующего процесса представлена ниже:



В работе О. Эдвардса с сотр. [220] продемонстрировано протекающее с перегруппировкой Вагнера – Меервейна образование аминспирта (**1.275**) из азиридина (**1.276**).

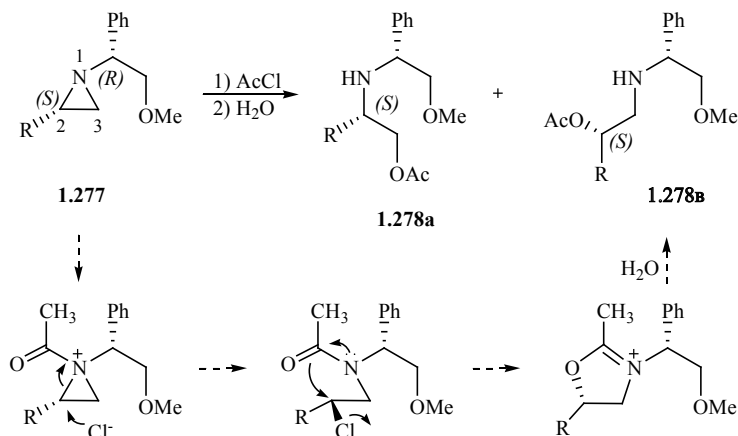


Обработка азиридинов (**1.277**, R = Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr) уксусной кислотой привела к образованию двух продуктов (**1.278 а,б**) с преимущественной атакой по терминальному атому углерода субстрата (89 : 11, 97 : 3, 95 : 5, 99 : 1) [221]. Этим способом авторами предложено контролировать регио- и стереоселективность протекания реакции раскрытия азиранового цикла.

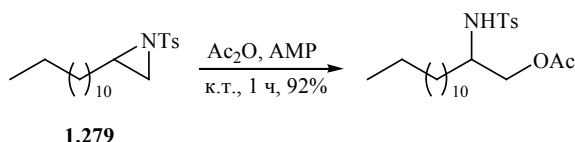


Взаимодействие азиридинов (**1.277**) с хлористым ацетилом и водой привело к смесям продуктов (**1.278 а,в**), в которых главным оказался последний (2 : 98, 4 : 96, 4 : 96, 13 : 87) с обращенной по отношению к соединению (**1.278 б**) структурой хирального центра. Приведенная ниже схема предполагает первоначальное образо-

вание ацилазиридиновой соли с последующей тыловой атакой хлорид-аниона и дальнейшим замыканием оксазолинового цикла [221].

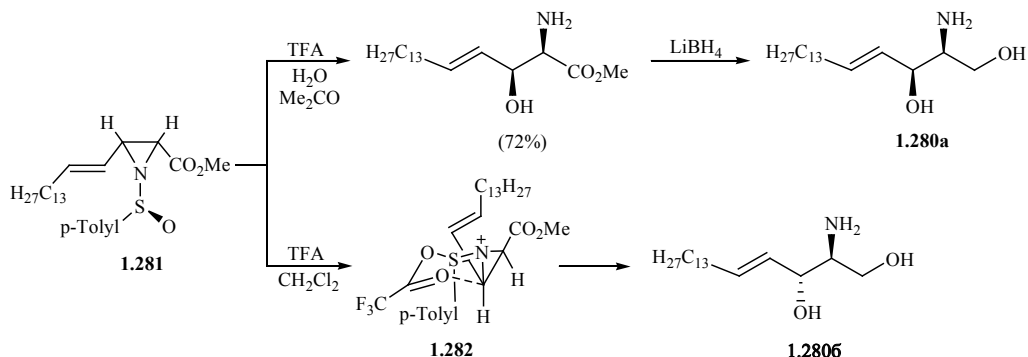


В работе [222] предложена удобная методика быстрого и региоселективного раскрытия азирана (**1.279**), а также его кислородсодержащего аналога (эпоксида) с использованием аммоний-12-молибдофосфата (AMP).



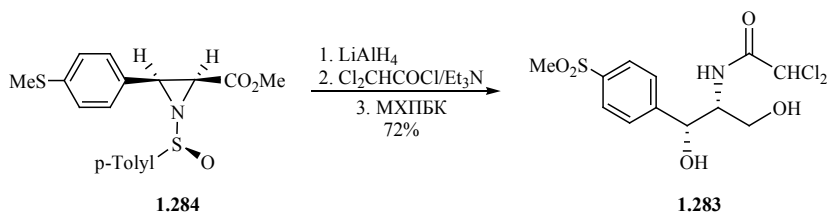
Фосфорсодержащие органокатализаторы способствуют также эффективному раскрытию азиридинового цикла с участием силилированных нуклеофилов, таких как Me_3SiCN , Me_3SiN_3 и Me_3SiCl [223].

В работе [33] приведены примеры синтеза аминспиртов из азиридинов; для получения стереоизомерных *трео*- и *эритро*-форм (**1.280 а,б**) использован *цис*-*N*-сульфинилазиридин (**1.281**).

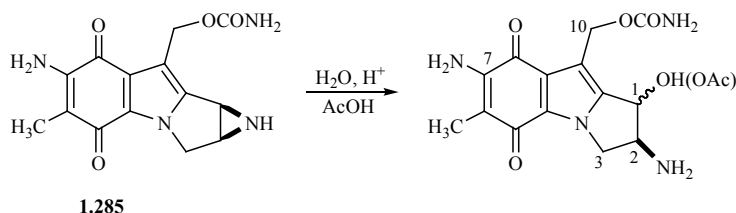


Контрастная стереохимия последней реакции связана с принципиальным вкладом сульфоксидной группы, влиянием дополнительной активации комплекса (**1.282**), а также с особенностями протекания стереоспецифической [3,3]-сигма-тропной перегруппировки, включающей миграцию трифторметил-ацетоксигруппы к генерируемому карбокатиону или ионной паре [224].

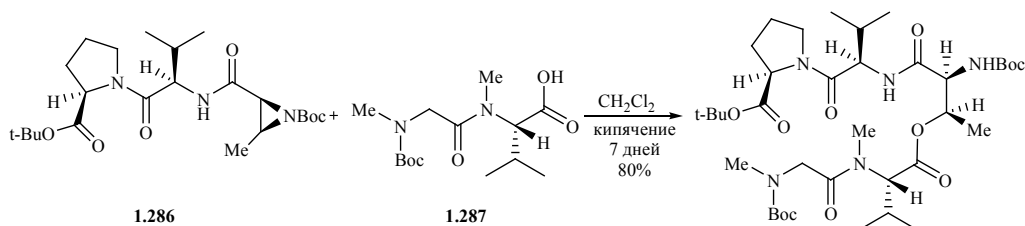
Ниже приведена схема синтеза (+)-тиамфеникола (**1.283**), включающая восстановление карбоксилатного фрагмента азиридина (**1.284**) с последующим *N*-ацилированием и окислением метилсульфидной группы [33].



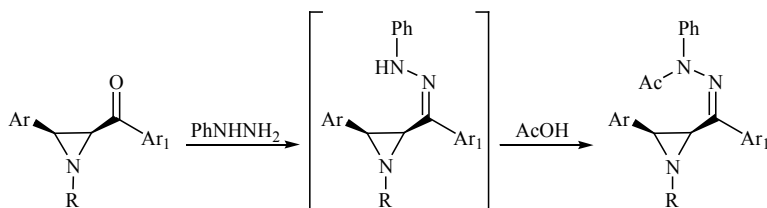
Гидролиз и ацетоллиз азиридинового цикла исследованы для азиридиномитозина (**1.285**) – противоракового антибиотика группы митомицина С [225].



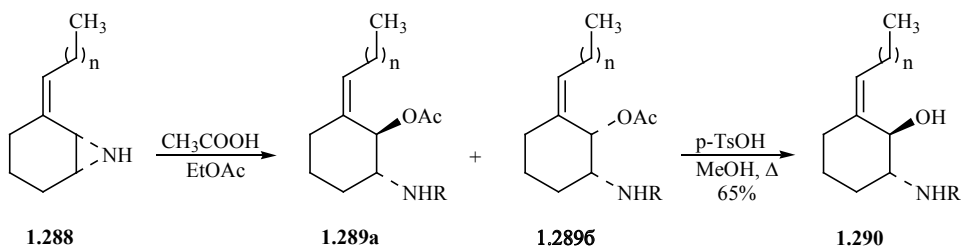
Подобного рода реакция, а именно раскрытие азиридинового цикла соединения (**1.286**) под действием карбоновой кислоты (**1.287**), входит в схему синтеза известного противоракового средства актиномицина D [33].



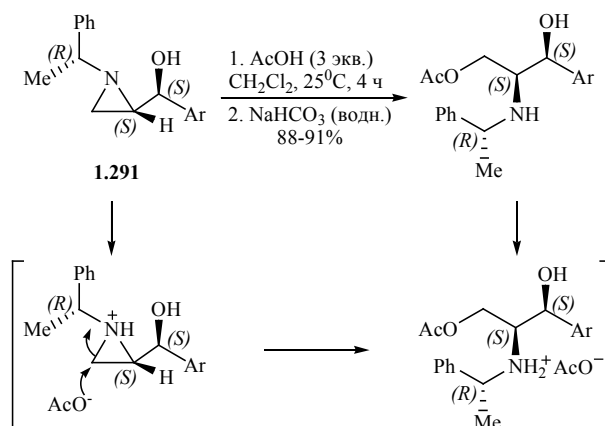
В недавнем обзоре В. А. Чебанова [113] приведен пример пассивности азиридинового цикла в среде уксусной кислоты, которая в очень мягких условиях трансформирует иные структурные фрагменты молекул.



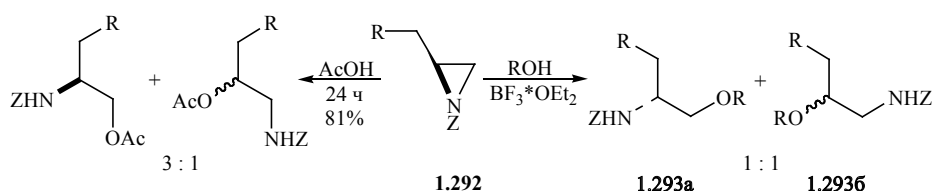
Взаимодействие азиридина (**1.288**) с уксусной кислотой привело к смеси стереоизомеров (**1.289 а**, 73 %) и (**1.289 б**, 13 %), гидролизом которых был получен аминспирт (**1.290**) [75].



Механизм региоселективного ацидолиза неактивированного азиридина (**1.291**, $\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $4\text{-FC}_6\text{H}_4$, 2-нафтил) приведен в работах [226; 227].

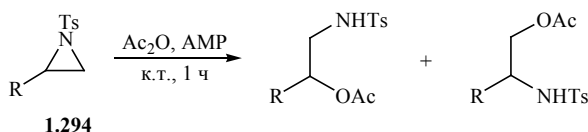


В работе [72] наряду с аминоллизом описаны и другие превращения азиридина (**1.292**, R = CO₂Bu-*t*), осуществляемые под действием спиртов (C₆H₅CH₂OH, CH₃CH(OH)CO₂CH₃), а также уксусной кислоты.

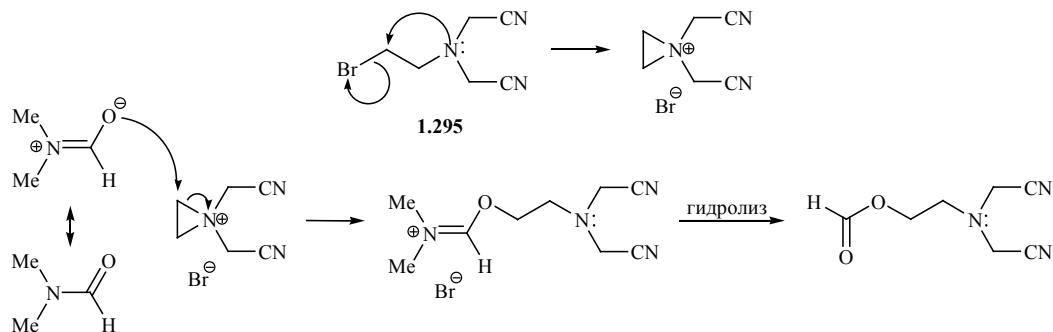


Из приведенной выше схемы следует, что ацетоллиз азиридина (**1.292**) приводит к продукту, полученному в результате стерического контроля, тогда как взаимодействие с бензиловым спиртом завершается образованием изомеров (**1.293 а, б**) в отношении (1 : 1) независимо от количества используемого эфира трехфтористого бора. Не оказывает существенного влияния на состав продуктов реакции и выбор температурного режима осуществления процесса (0 и -30 °C), так же как и замена катализатора на бентонит в среде толуола (130 °C), и в особенности проведение реакции в отсутствие растворителя (100 °C) под воздействием микроволнового излучения.

Смесь изомеров получена также в реакциях тозилазиридинов (**1.294**) с уксусным ангидридом при использовании аммоний-12-молибдофосфата (АМР) в качестве гетерогенного катализатора в отсутствие растворителя [222].

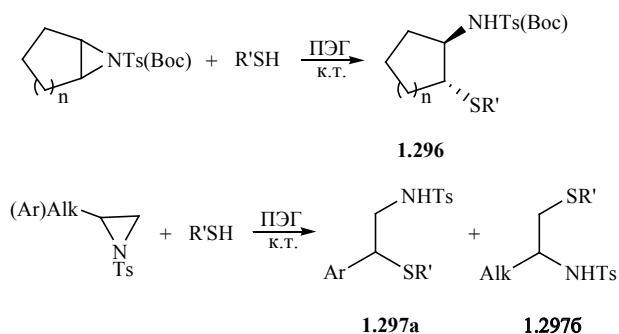


Доказано участие азиридинов в синтезе эфиров муравьиной кислоты при взаимодействии *N,N*-дизамещенного 2-бромэтиламина (**1.295**) с диметил-формамидом [69]. По мнению авторов, ион азиридиния в реакции с ДМФА образует интермедиат Вильсмайера, который далее гидролизует до соответствующего формиата. Участие β-аминогруппы проявляется в контроле не только регио-, но и стереоселективности реакции.

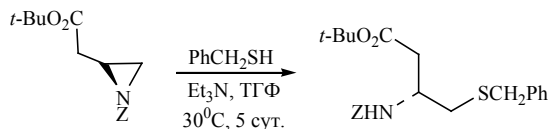


1.3.4. Взаимодействие с другими нуклеофилами

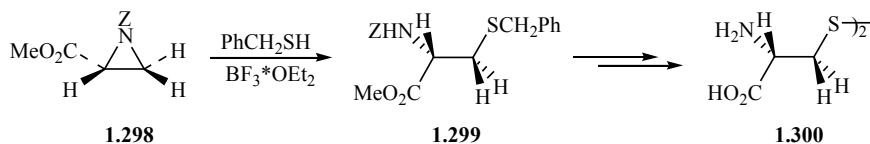
Взаимодействие азиридинов с *S*-содержащими нуклеофилами исследовано в работах [72; 201; 208; 228; 229]. В [208] в качестве эффективного и регенерируемого растворителя в синтезах β -аминосulfидов (1.296, $n = 1, 2$; $R' = C_6H_5$, $n\text{-ClC}_6H_4$, $n\text{-BrC}_6H_4$, $n\text{-MeOC}_6H_4$, 2-нафтил) предложен полиэтиленгликоль (ПЭГ), позволяющий осуществлять реакции с высокими выходами, а также стерео- и региоселективно в нейтральных средах и сравнительно мягких условиях.



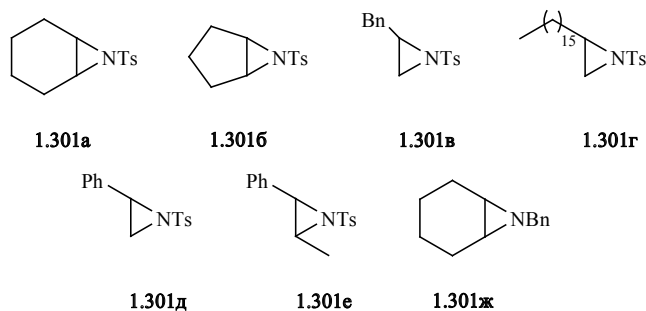
При этом арилазиридины преимущественно образуют соединения (1.297 а), тогда как алкилазиридины с легкостью превращаются в тозиламиносульфиды (1.297 б). Приведенные результаты согласуются с данными работы [72].



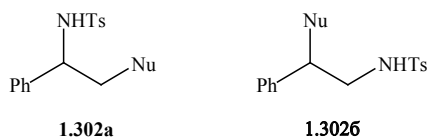
Взаимодействие азиридина (1.298) с бензилмеркаптаном приводит к аминотиолу (1.299) и далее к цистину (1.300) [54].



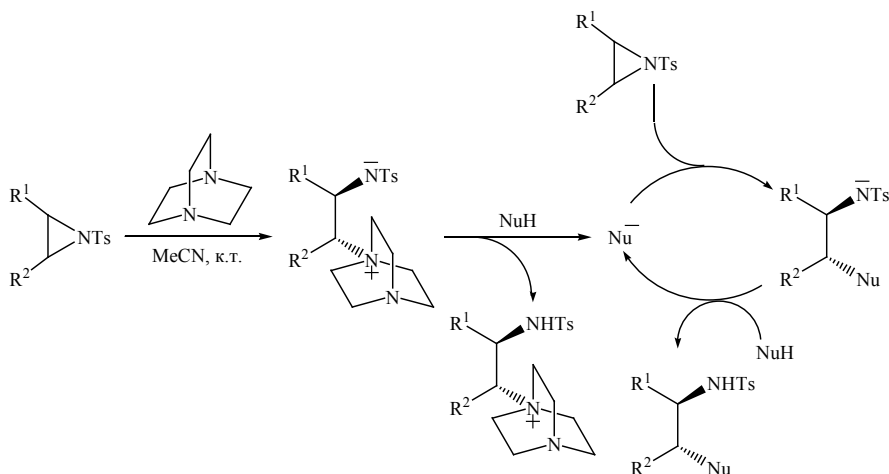
В работе [228] приведены примеры использования диазобисциклооктана (DABCO) в качестве катализатора реакции азиридинов с тиолами и аминами. Ниже приведен ряд исследованных тозилазиридинов (1.301 а–ж).



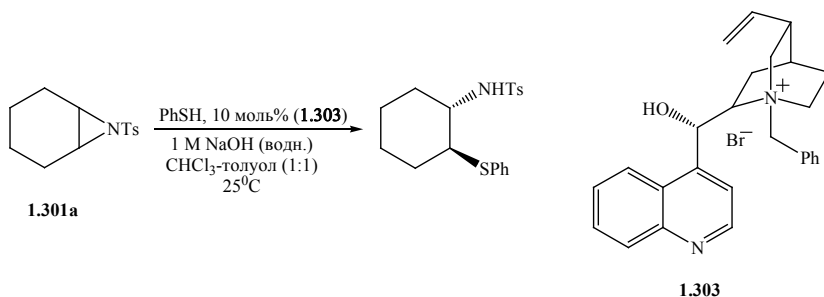
Атака нуклеофила (ArSH , PhCH_2SH , ArNH_2 , PhCH_2NH_2) направлена по терминальному С-атому азиридинов (**1.301 в, г**), по обоим углеродным атомам соединения (**1.301 д**) и по бензильному атому углерода азиридина (**1.301 е**). Взаимодействие соединения (**1.301 д**) с фенилтиолом и анилином отличается соотношением конечных продуктов (**1.302 а, б**) – 1,1 : 1 и 3,5 : 1 соответственно.



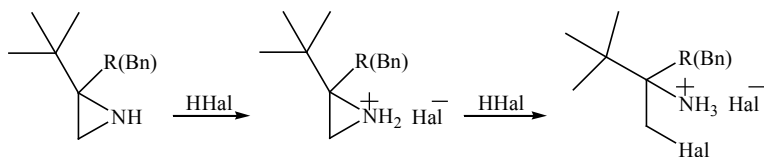
Ниже приведен предполагаемый механизм реакции, катализируемой диазобисциклооктаном (DABCO) [228]:



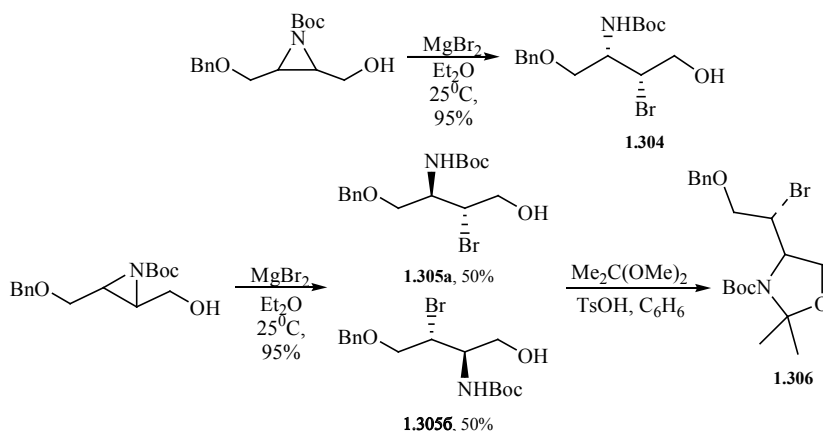
В работе [229] описана энантиоселективная десимметризация *мезо*-*N*-сульфонилазиридина (**1.301 а**) тиолами с участием соли аммония (**1.303**), а также ее аналогов, содержащих различные по характеру арильные заместители. Выход продукта достигает 99 %, а энантиоселективность – 72 %.



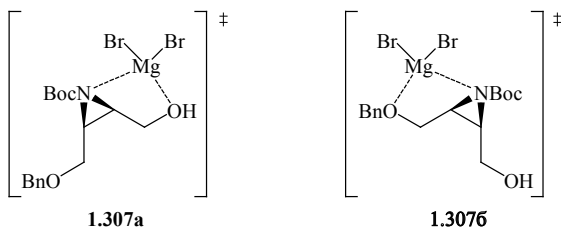
Результаты гидрогалогенирования азиридинов отражены в работах [36; 187; 230–232]. Протеканию этих реакций способствует кислая среда [187].



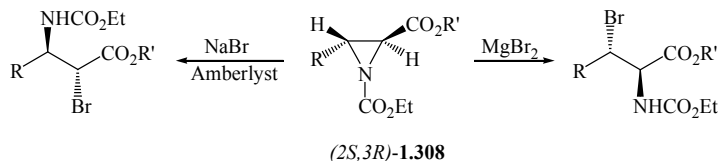
Однако аминалогениды легко образуются и в нейтральных средах [232].



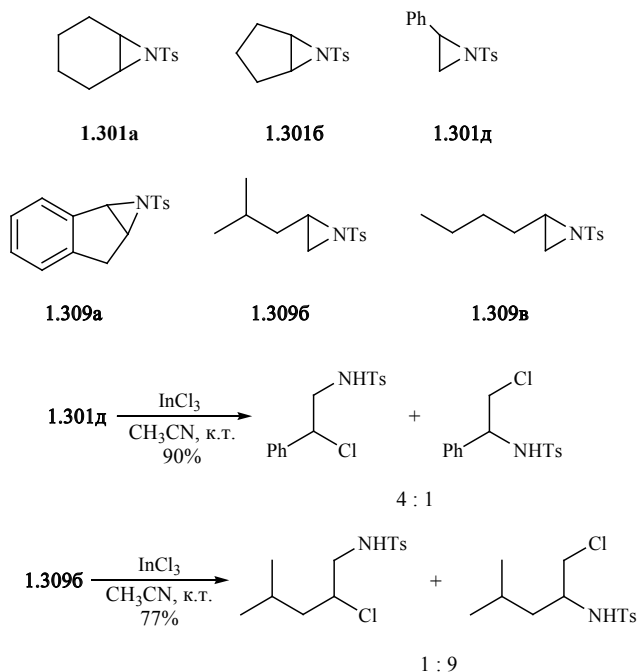
Приведенные данные свидетельствуют о влиянии стереохимических особенностей субстрата на региохимию реакции. Строение продуктов подтверждено спектрами ПМР, а также химическими методами: из трех стереоизомерных аминалогенидов (**1.304**, **1.305 а**, **б**) только последний легко превращен в оксазолидин (**1.306**). Различное поведение стереоизомеров авторы [232] объясняют различной устойчивостью образующихся переходных состояний (**1.307 а**, **б**).



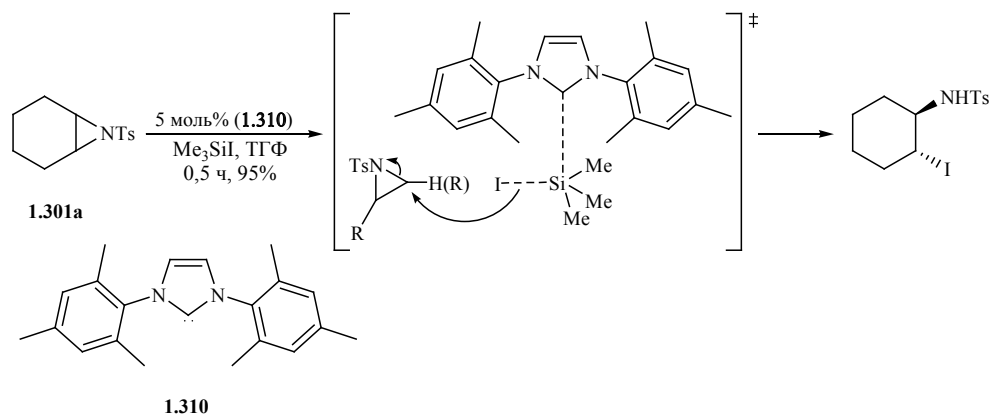
В работах [2; 233] приведены примеры зависимости региохимии раскрытия азиридинового цикла соединений (**1.308**, R = *n*-Pr, *i*-Pr, Ph, R' = Me, Et) от природы атакующего реагента и условий осуществления реакции.



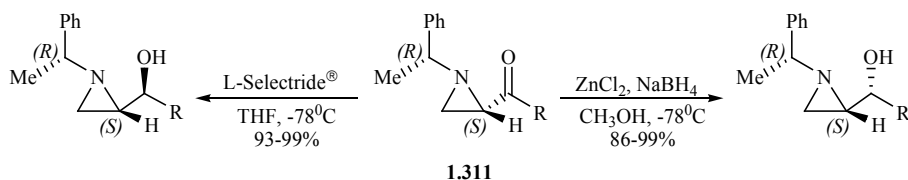
Известны примеры гидрогалогенирования тозилазиридинов (**1.301 а**, **б**, **д**) и (**1.309 а–в**), приводящего к 2-галогенаминам (Hal = Cl, Br, I) [230]. В работе подтверждены основные закономерности протекания реакций нуклеофильного замещения в ряду этилениминах, а именно *транс*-раскрытие трехчленного цикла, а также альтернативная региоселективность процесса, проявляющаяся в зависимости от характера заместителя в азиридиновом фрагменте молекул.



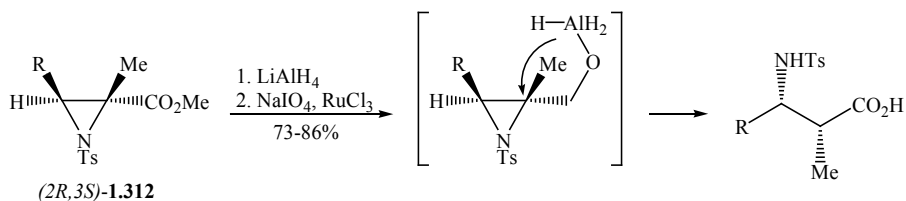
Изменение региохимии в пользу терминальной атаки нуклеофила (для азиридина (1.309 б) соотношение изомеров составляет 1 : 3,5) отмечено при использовании силилированных нуклеофилов, таких как Me_3SiCl , Me_3SiI и Me_3SiN_3 , а также *N*-гетероциклического карбена (1.310) в качестве катализатора [231]. Ниже представлена общая схема возможного механизма реакции:



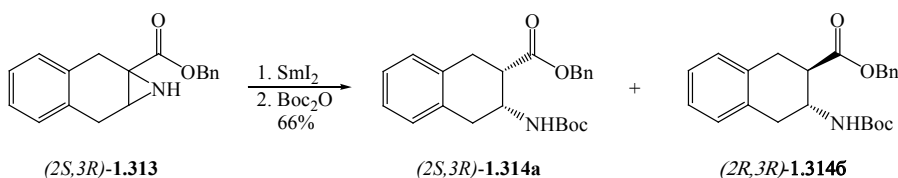
Обзор [213] посвящен анализу химического поведения энантимерно чистых азиридин-2-карбоксилатов. В нем приведены многочисленные свидетельства возможности вовлечения в реакционные превращения как самого азиридинового кольца, так и окружающих его функциональных групп. При этом многократно показано, что азиридины (1.311, R = Alk, Ar) устойчивы по отношению к комплексным гиридам металлов [213; 234].



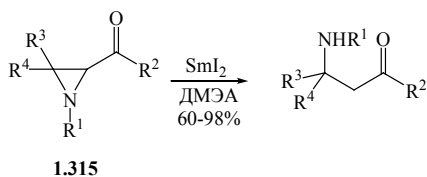
С другой стороны, восстановительное раскрытие азиридина (**1.312**, R = Et, Ph) происходит под действием алюмогидрида лития [235] с последующей реоксидацией заместителя.



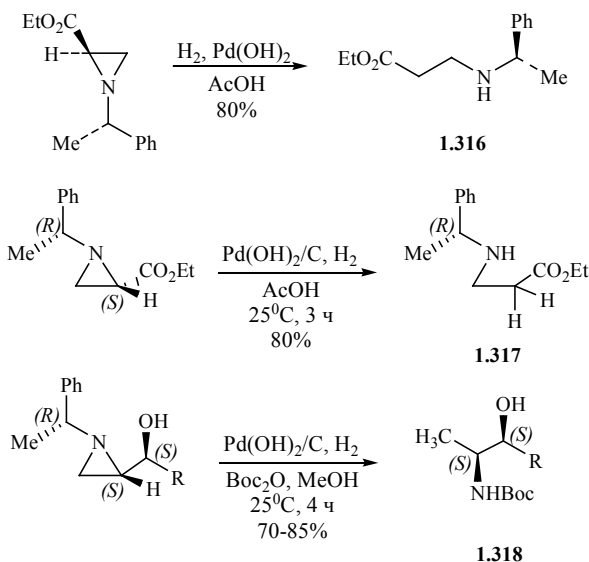
Взаимодействие азиридина (**1.313**) с йодидом самария приводит к образованию β -аминоэфиров [236]. Превращение в *N*-Вос-производные и последующее хроматографическое разделение позволило получить изомерные продукты (**1.314 a, б**) в соотношении 1,6 : 1.



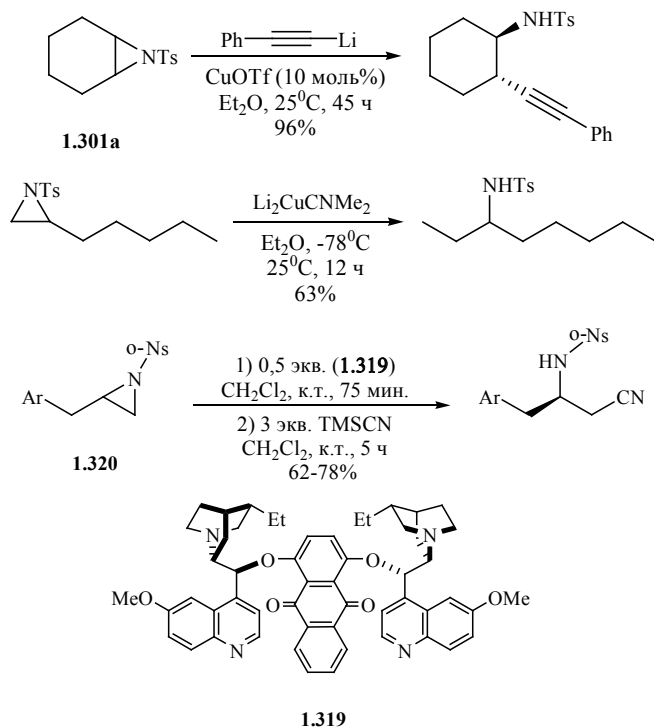
Восстановление азиридинов (**1.315**, R¹ = Tr, Ts, Boc, Ac; R² = OR, NR₂, Alk; R³, R⁴ = Alk, Ar) с сохранением карбонильной группы описано в работах [236; 237].



В [2] приведены реакции гидрирования азиридин-2-карбоксилатов, которые характеризуются разрывом связи C–N, приближенной к внециклическому заместителю. При этом синтезированы соединения (**1.316–1.318**, R = H, Alk, Ar) [213; 238; 239].

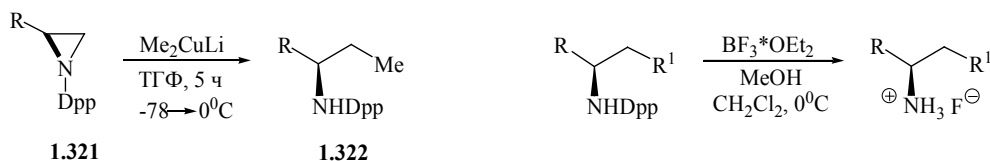


Многочисленные примеры взаимодействия азиридинов с металлоорганическими соединениями приведены в работах [13; 33; 36; 46; 51; 240]. В качестве реагентов использовались ацетилениды лития [240], литийалкилкупраты [36; 46], а также триметилсилилцианид [241].

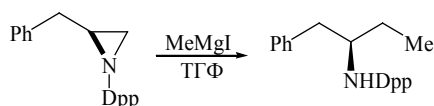


Последний случай представляет собой новый метод асимметрического раскрытия терминальных азиридинов при участии хирального амина (**1.319**). Реакция основана на асимметрическом распознавании азиридинов (**1.320**, $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, BocOC_6H_4 , $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$) с последующим их раскрытием под влиянием нуклеофильного реагента. Аналогично были введены группы N_3 и I [241].

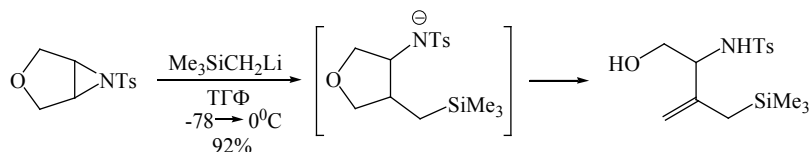
Региоселективно протекает алкилирование дифенилфосфинилазиридинов (**1.321**, $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$, CH_2CHMe_2) диметилкупратом лития; выход аминов (**1.322**) составляет 86 и 73 % соответственно [46]. Их дефосфинилирование достигается кратковременным воздействием $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ в метаноле.



В работе [46] рассмотрено взаимодействие азиридинов с другими нуклеофильными реагентами, а также получение аминов с вицинальными заместителями (I , SPh , SePh , N_3 , CN , Ph).

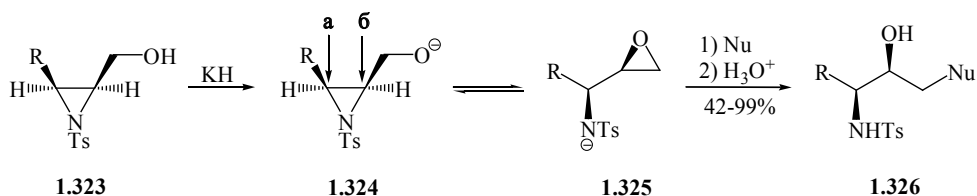


Изучены многочисленные перегруппировки, сопровождающие эти реакции [33; 36; 242; 243].



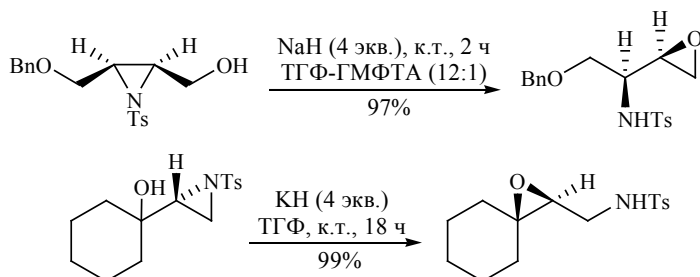
1.3.5. Изомеризации и перегруппировки. Превращение азиридинов в другие циклические системы

Одной из самых интересных представляется перегруппировка *цис*- или *транс*-изомеров азиридин-2-метанолов (**1.323**, R = Me, Ph, CH₂OBn) – *аза*-перегруппировка Пайна [2; 128; 170].

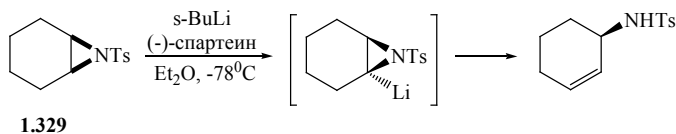
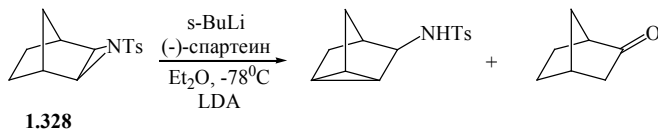
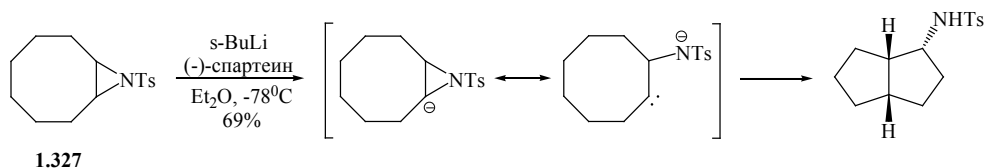


Субстрат (**1.323**) под действием сильных оснований способен трансформироваться с образованием двух потенциальных интермедиатов – *окса*-аниона (**1.324**) и *аза*-аниона (**1.325**). Последний является предпочтительным по данным расчетов и определен экспериментально. Атака многочисленных нуклеофилов (Nu = Me, *n*-Bu, PhS, *t*-BuS, CN, *n*-Bu₃Sn, NBn₂ и др.) приводит к аминоалколю (**1.326**) с соблюдением исключительной регио- и стереоселективности. При отсутствии активации атома азота перегруппировка не происходит из-за отсутствия в реакционной среде интермедиата (**1.324**). Если используется основание недостаточной силы, образуются продукты межмолекулярной атаки азиридина по путям (а) или (б) [2].

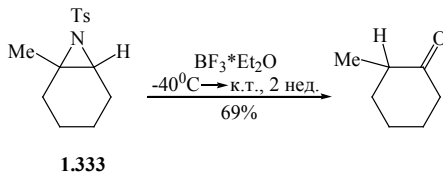
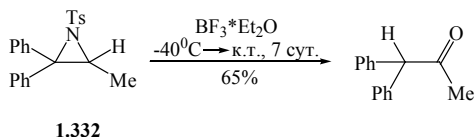
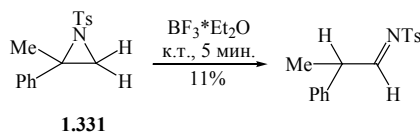
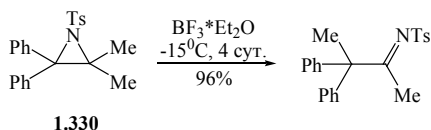
В работе [128] предложены условия превращения азиридинов в эпоксиды под действием гидридов калия и натрия в мягких условиях с высокими выходами.



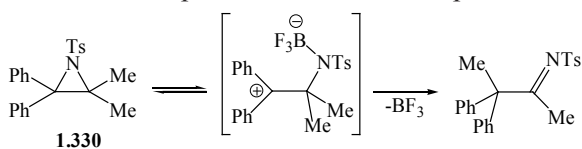
В присутствии оснований происходят и другие перегруппировки. Так, полученные оптически активные продукты на основе азиридинов (**1.327–1.329**) [33].



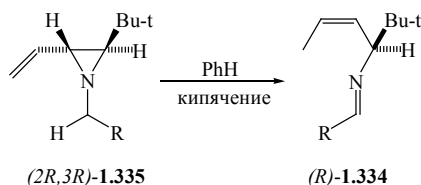
Изучены катализируемые BF_3 азапинаколиновые перегруппировки азиридинов (1.330–1.333), направление которых существенным образом зависит от степени замещения алкильными группами трехчленного фрагмента [244].



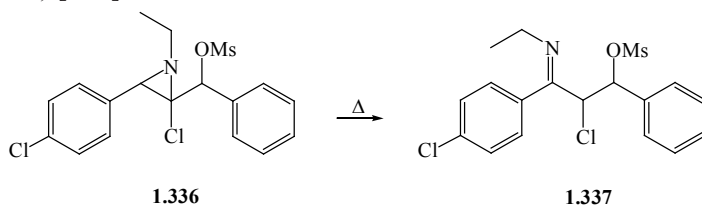
Образование тозилиминов происходит согласно приведенной ниже схеме:



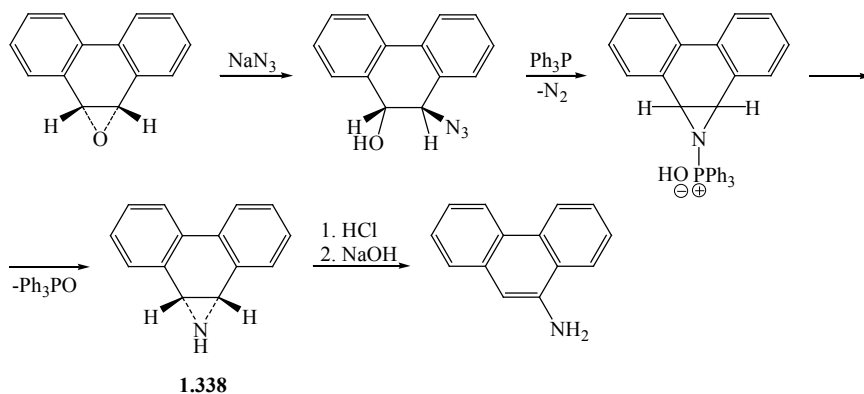
Хиральный имин [(*R*)-1.334] получен в результате термического превращения вирилазиридина (1.335, $\text{R} = \text{CO}_2\text{Bu-t}$, $\text{C}\equiv\text{CH}$, Ph, гексил) [245].



Термическая перегруппировка азиридина (1.336) приводит к соответствующему имину (1.337) [246].

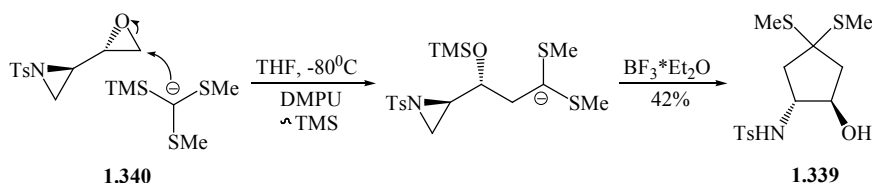


Перегруппировка термически стабильного (до 190 °C) азиридина (**1.338**) в 9-аминофенантрин описана в работе [66].

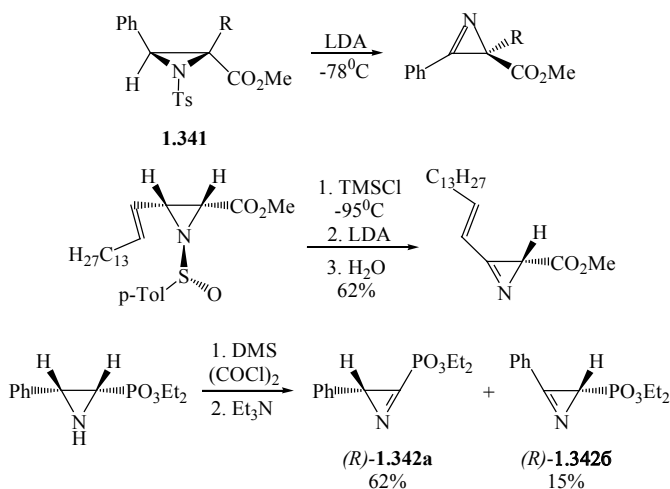


Азиридины по праву считаются, как и эпоксидные соединения, строительными блоками для конструирования разнообразных поли- и гетероциклических систем. Эта область тщательно и интенсивно исследуется в последние годы, и ряд подобных реакций уже описан [32; 36; 65; 113; 123; 181; 188; 244; 247–251].

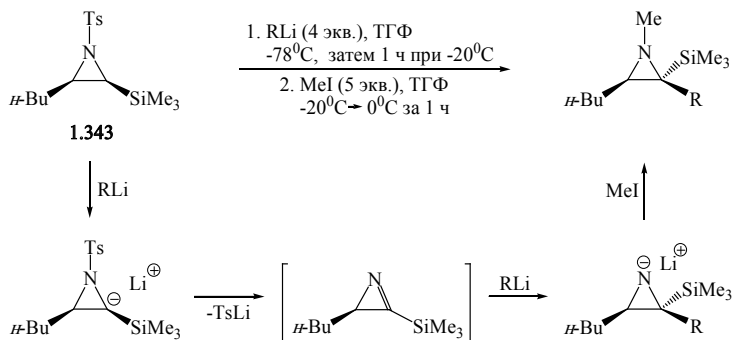
В работе [57] приведен оригинальный синтез пятичленного аминспирта (**1.339**) с использованием в качестве стартового материала соединения (**1.340**), включающего как азиридиновый, так и эпоксидный циклы.



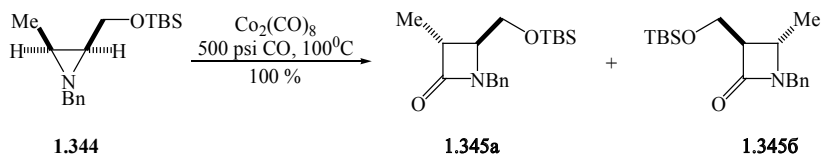
Предложено несколько способов превращения оптически активных азиридинов в азирины [2; 252–255]. Последние могут быть получены действием оснований на *N*-тозилазиридин-2-карбоксилаты (**1.341**, R = Me, Et, Ph) и их *N*-сульфинилсодержащие аналоги. Подобным образом получены соединения (**1.342 а, б**).



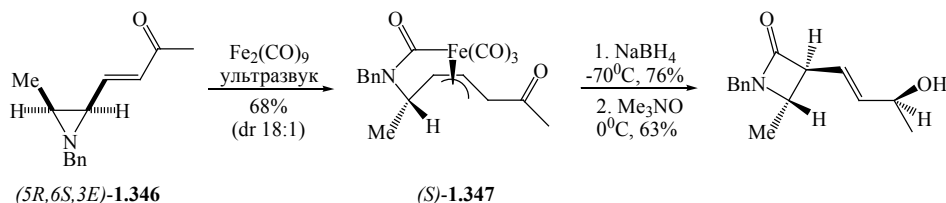
В работе [134] постулировано образование азирина как интермедиата в реакции металлирования *цис*-азиридина (**1.343**).



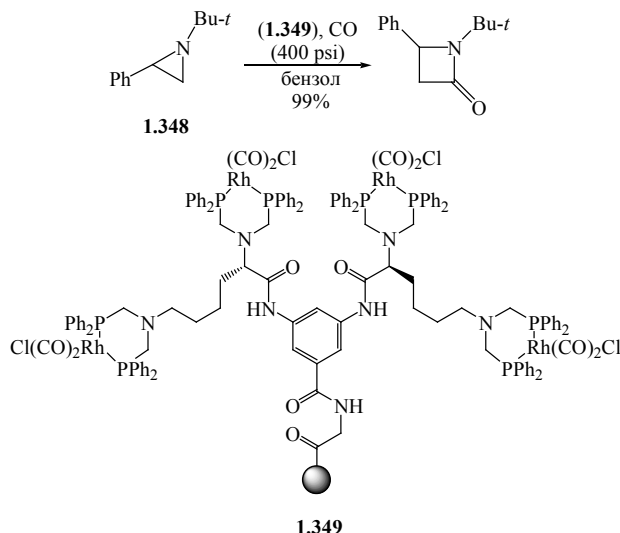
Азиридины являются предшественниками β -лактамов в реакциях карбонилирования, протекающих с расширением гетероцикла [1; 2]. Например, дизамещенный *цис*-азиридин (**1.344**) количественно превращается в *транс*- β -лактамы (**1.345 а, б**) в отношении 92 : 8 [256; 257], тогда как соответствующий *транс*-изомер превращается в β -лактам с инверсией конфигурации реакционного центра.



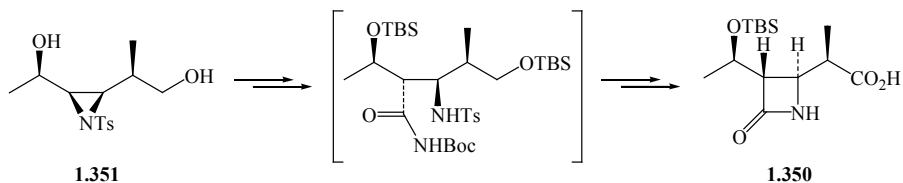
Использование вместо $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ карбонила железа превращает азиридин (**1.346**) в комплекс (**1.347**), который в результате восстановления рацемического образца дает β -лактам с выходом 54–69 % [258].



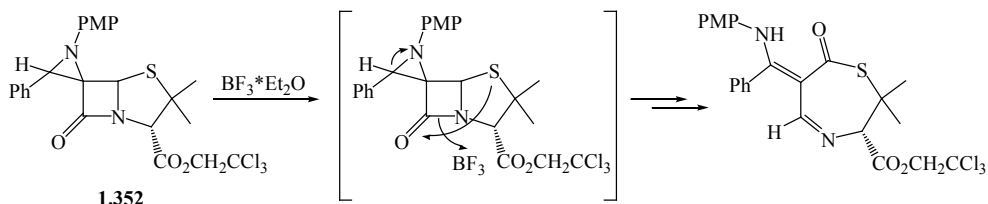
При действии на азиридин (**1.348**) оксида углерода в присутствии закрепленно на полимере комплексного родиевого катализатора (**1.349**) получены β -лактамы с количественным выходом.



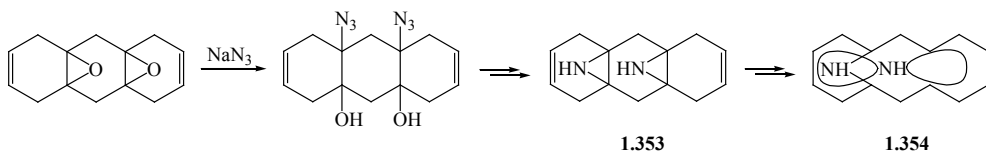
Сходный по структуре азетидинон (**1.350**) является ключевым интермедиатом в синтезе ряда антибиотиков. Он получен взаимодействием азиридина (**1.351**) с цианид-анионом [182] с последующим образованием *трет*-бутоксикарбониламидного интермедиата.



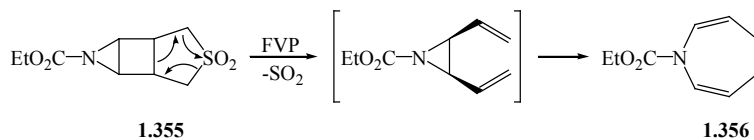
Многоступенчатое превращение претерпевает трициклический азиридин (**1.352**, PMP = C₆H₄OMe-*n*) в реакции с эфиром BF₃ [33].



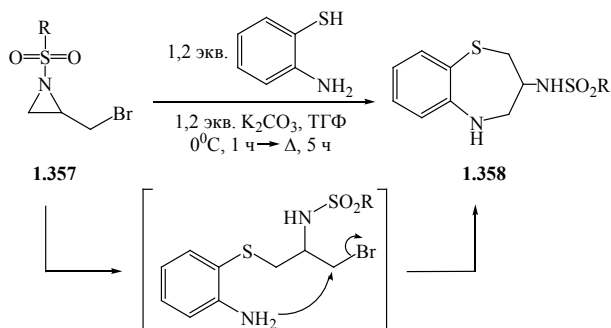
Превращение диазиридина (**1.353**) играет решающую роль в синтезе 1,3-диимино[14]аннулена (**1.354**) [120].



Пиролиз азиридина (**1.355**) приводит к 4,5-дигидроазепину (**1.356**) [259].

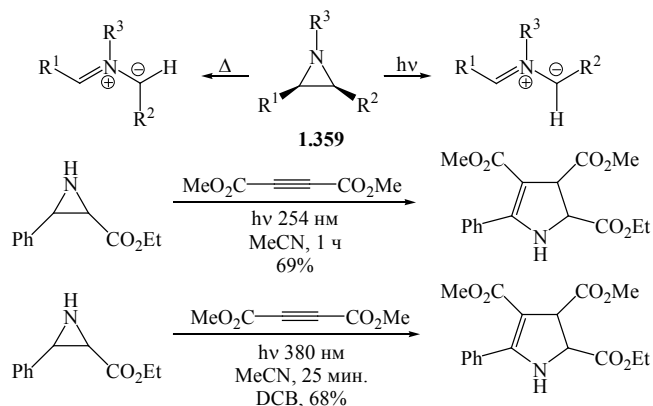


Соединения (**1.357**, R = Me, Ph, 4-MeC₆H₄) превращены в 3-сульфонамидо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепины (**1.358**) [105].

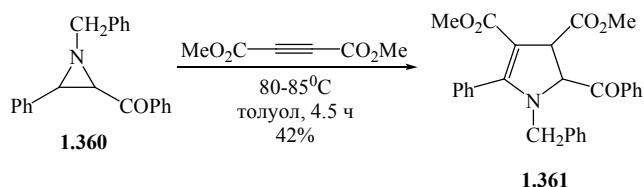


Расширение гетероцикла до пяти- и шестичленного осуществлено несколькими способами, в частности, через образование азометинилидов [260–262]. В работе

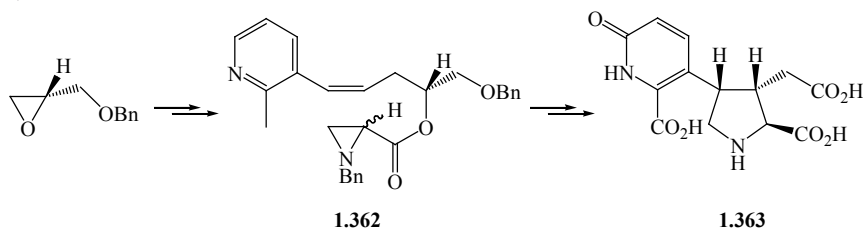
[249] подобного рода превращения проведены для азиридина (**1.359**) в присутствии диметилацетилендикарбоксилата (DMAD) в диоксиде углерода.



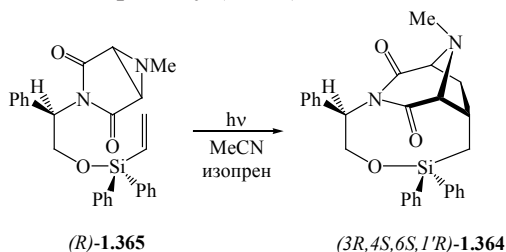
Термолизом азиридина (**1.360**) получен замещенный пирролин (**1.361**) [249].



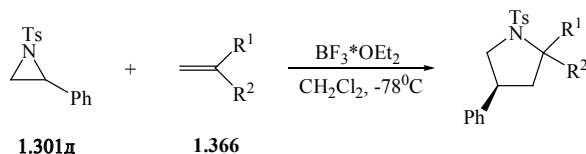
Термолиз азиридина (**1.362**) включен в схему синтеза акромелиновой кислоты В (**1.363**) [1; 156].



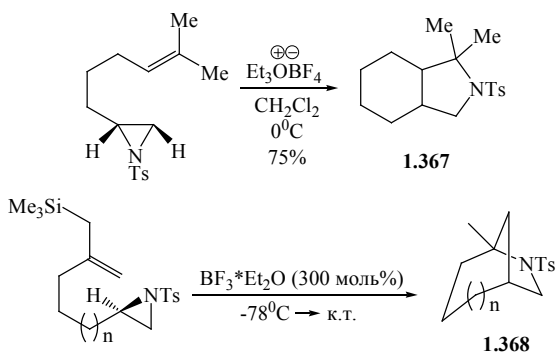
Сложная полигетероциклическая структура (**1.364**) получена в реакции циклоприсоединения изопрена к азиридину (**1.365**) [2; 263].



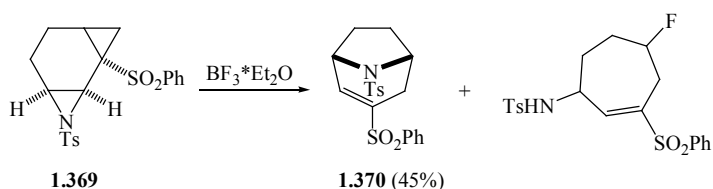
Обнадеживающие результаты получены при изучении реакции активированных азиридинов с олефинами в присутствии кислот [188; 264]. Взаимодействие азиридина (**1.301 д**) с терминальными алкенами (**1.366**, $R^1, R^2 = \text{Et}, (\text{CH}_2)_3, (\text{CH}_2)_4, (\text{CH}_2)_5$) завершается образованием соответствующих продуктов с выходами 72–80 %.



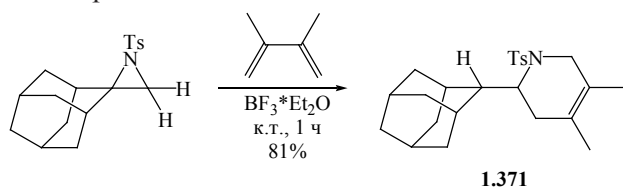
Бициклические пирролидины (**1.367**, **1.368**, $n = 1, 2$) синтезированы также с участием π -нуклеофилов в условиях кислотного катализа [189; 265].



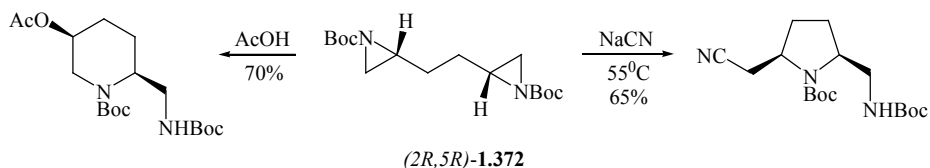
Кислотнокатализируемая перегруппировка трициклического азиридина (**1.369**) привела к образованию соединения (**1.370**) со структурой, сходной со скелетом тропановых алкалоидов [266].



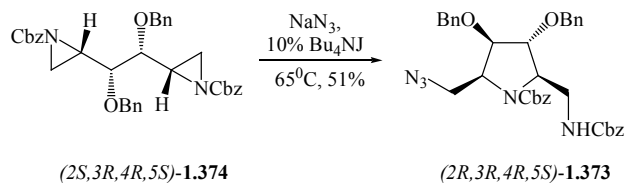
В работах [244; 267] показана возможность образования шестичленной азотсодержащей гетероциклической системы (**1.371**) в присутствии 2,3-диметилбутадие-на-1,3, а в [65] – аналогичного семичленного цикла в условиях β -расщепления азиридинилкарбиновых радикалов.



Замещенные пирролидины и пиперидины синтезированы с приемлемыми выходами на основе диазиридина (**1.372**) [268; 269].

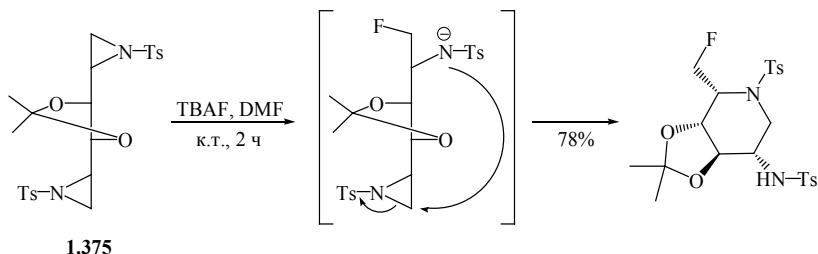


Пирролидин (**1.373**) получен превращением диазиридина (**1.374**) [2; 270].

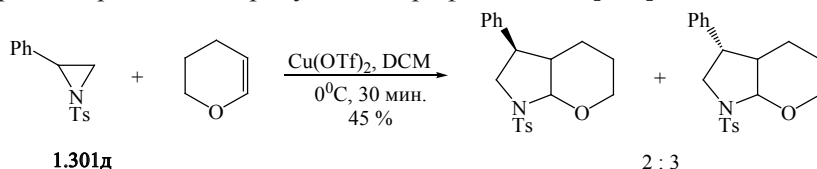


В качестве фторирующего агента использовался TBAF; последний раскрывал один из азиридиновых фрагментов субстрата (**1.375**), полученного из *D*-маннитола [188]. При этом высокий выход и региоселективность определялись предпочти-

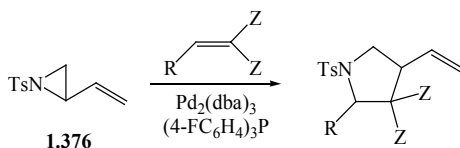
тельной атакой нуклеофила по менее стерически загруженному терминальному углеродному атому азиридина. Показательно, что LiBF_4 в аналогичных условиях действовал намного менее эффективно.



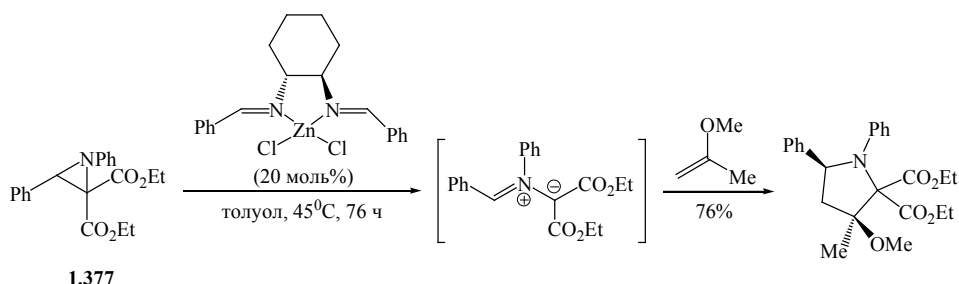
Реакция [3+2]-циклоприсоединения 2-фенил-*N*-тозилазиридина (**1.301 д**) с ди-гидропираном протекает в присутствии трифлата меди [248].



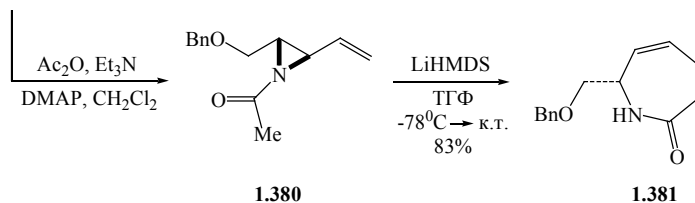
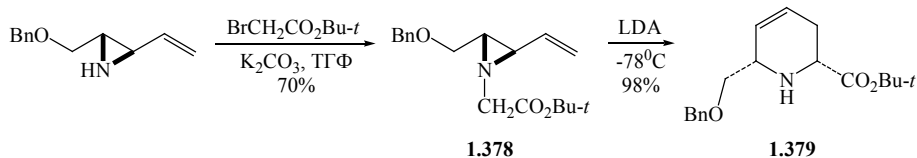
Взаимодействием *N*-тозил-2-винилазиридина (**1.376**) с электрофильными алкенами получены пирролидины [185].



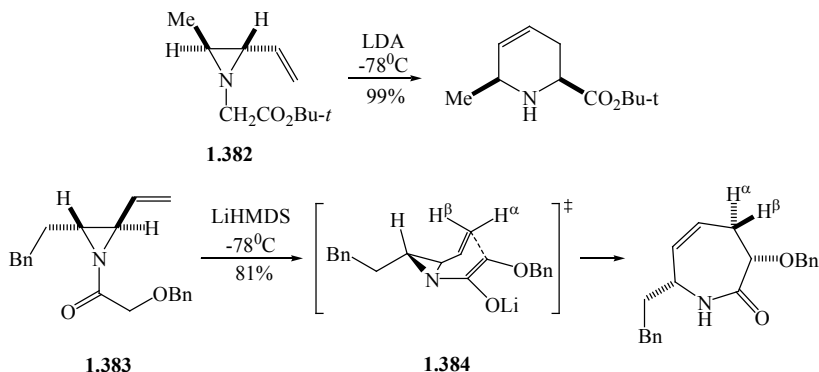
Превращение азиридина (**1.377**) в пирролидин проведено в присутствии Zn-содержащего катализатора [271].



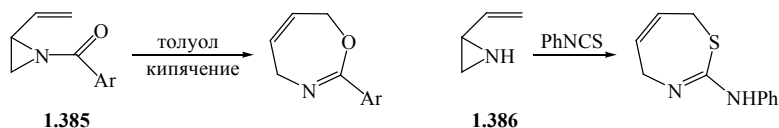
Широко известны реакции расширения азиридиновых колец в присутствии оснований. Так, в работе [63] описано алкилирование и ацилирование винилазиридинов, а также условия гетероциклизации полученных соединений.



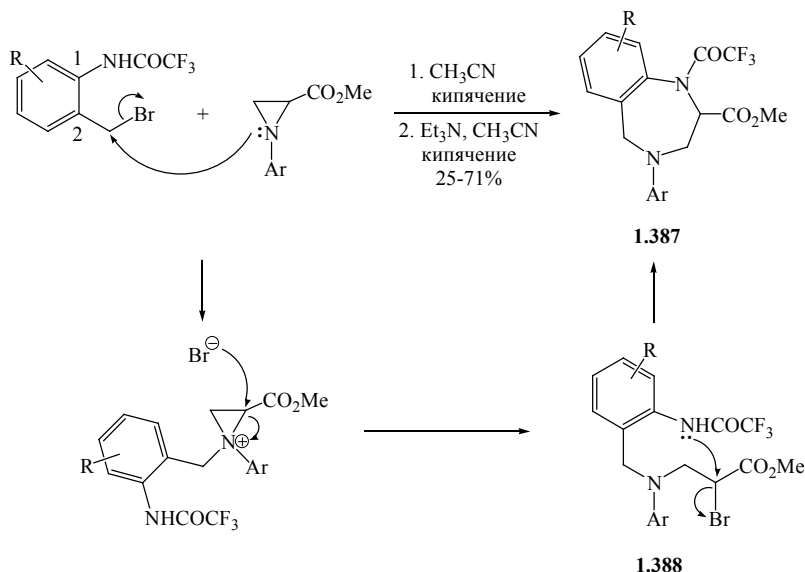
Из приведенной выше схемы видно, что азиридин (**1.378**) при взаимодействии с LDA превращается в тетрагидропиридин (**1.379**) в виде единственного изомера в результате *аза*-[2,3]-перегруппировки Виттига. Напротив, амид (**1.380**) через *аза*-[3,3]-перегруппировку Кляйзена превращается в лактам (**1.381**). В работах [272–277] описаны подобные превращения винилазиридинов (**1.382**, **1.383**). В последнем случае образование лактама происходит через соответствующее переходное состояние (**1.384**).



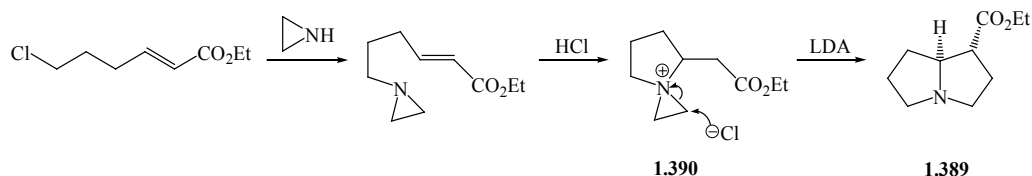
Сходным образом осуществлены превращения азиридинов (**1.385**, **1.386**) [33].



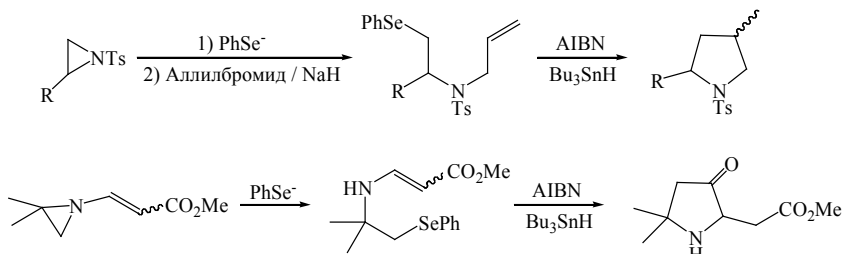
Ванг с сотр. [278; 279] предложили методику синтеза 1,4-бензодиазепинов (**1.387**, R = H, 3-Cl, 4-Me, 4-Cl, 5-Cl; Ar = Ph, 3-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄). Она включает *N*-бензилирование азиридина, строго региоселективное раскрытие азиридиниевого иона, а также гетероциклизацию интермедиата (**1.388**) в присутствии основания.



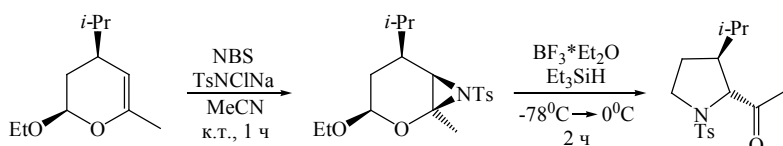
Замещенный пирролизидин (**1.389**) в основной среде получен через соответствующий интермедиат (**1.390**) [13].



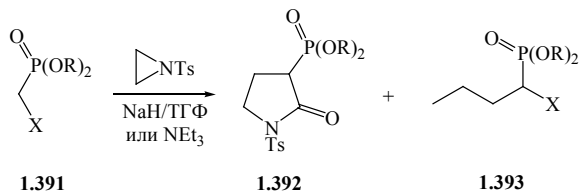
Достойны упоминания многочисленные превращения азиридинов в пирролидины и пирролидин-2-оны в условиях реакций с радикальными реагентами [280].



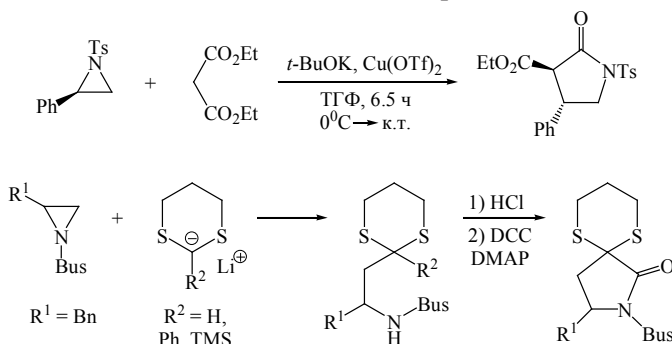
П. О'Брайен в 2008 г. предложил следующую схему синтеза [106]:



Образование пятичленных лактамов достаточно подробно проанализировано в обзорной статье [187] и других работах Штамма с сотр. Например, взаимодействие тозилазиридина с соединениями (**1.391**, X = CO₂Et, CN, R = Me, Et) приводит к лактаму (**1.392**). Замена тозильного остатка на C(O)NPh₂, COPh и COAd-1 приводит частично или полностью к получению нециклизованного продукта (**1.393**) [281; 282].

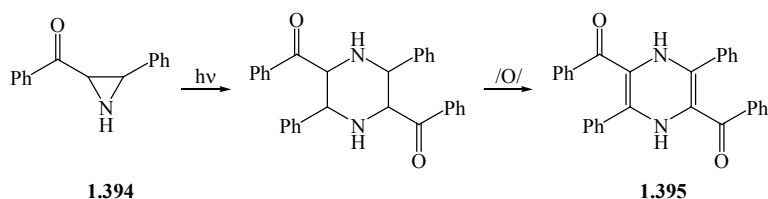


Недавно предложено два новых способа получения γ -лактамов [283; 284]. Первый включает циклизацию активированных азиридинов с енолятами, второй – взаимодействие защищенных этилениминов с литируемыми дитианами.

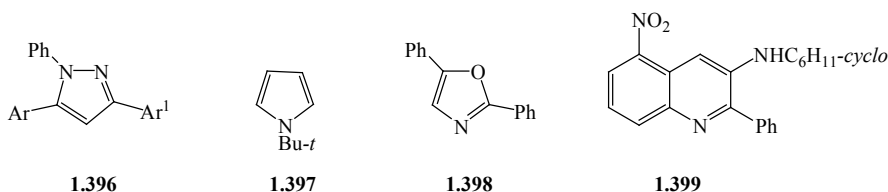


Многие замещенные азиридины в реакциях с галогеноводородными кислотами или аминспиртами претерпевают димеризацию с образованием пиперазинов [37;

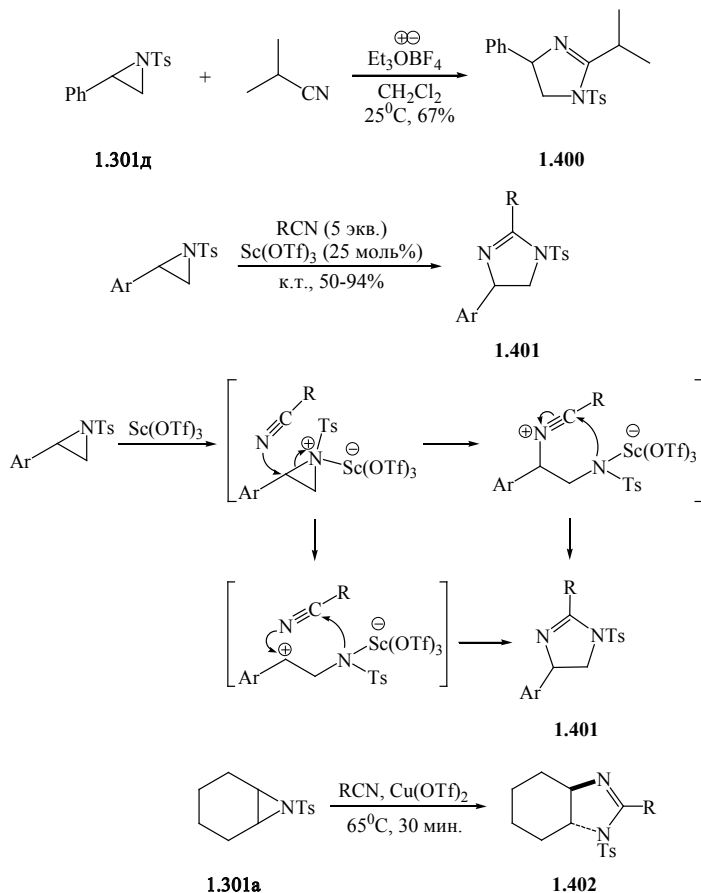
285]. Так, фотоактивированная димеризация азиридилил-кетона (**1.394**) с последующим окислением промежуточного пиперазина приводит к образованию соединения (**1.395**) [113; 286].



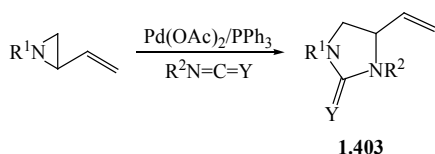
В монографии [123] и обзоре [113] приведено много примеров синтеза азотистых гетероциклов (**1.396–1.399**) на базе азиридилилкетонов.



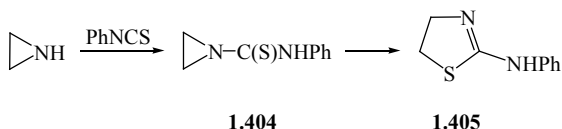
Из азиридина (**1.301 д**) действием нитрила получен 2,4-дизамещенный 1H-имидазолин (**1.400**) [287]. В качестве катализаторов в отсутствие растворителя хорошо проявили себя трифлаты скандия [288] и меди [248]. Аналогично получены имидазолины (**1.401**, **1.402**).



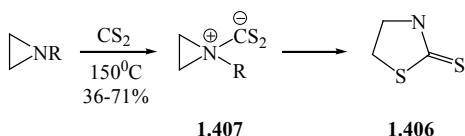
Пятичленные гетероциклические системы (**1.403**) получены с использованием гетерокумуленов (карбодиимидов, изотиоцианатов и изоцианатов) в присутствии палладиевого катализатора [185].



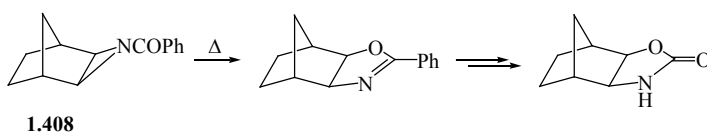
В ряде работ [37; 65; 187; 247; 289–291] описан синтез пятичленных *N,O*- и *N,S*-содержащих гетероциклов. С фенилизотиоцианатом этиленимин дает продукт замещения (**1.404**), который впоследствии превращается в 2-анилино-4,5-тиазолин (**1.405**) [37].



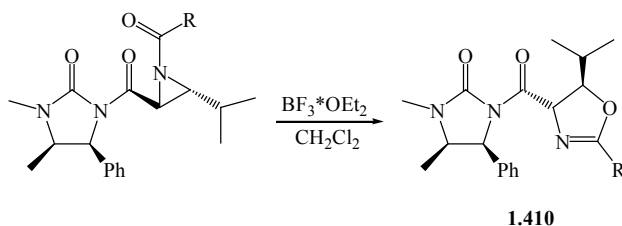
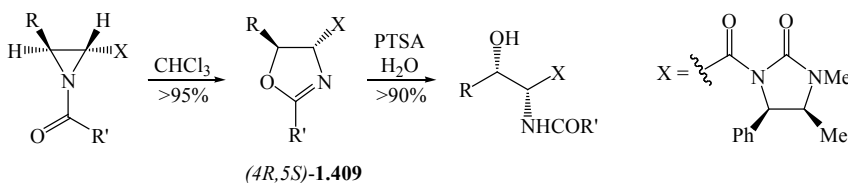
Тиазолидинтион (**1.406**) получен взаимодействием азиридина с сероуглеродом в автоклаве при 150 °С [187]. При этом соединение (**1.407**) рассмотрено в качестве соответствующего интермедиата.



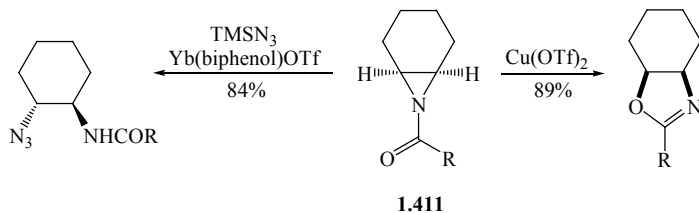
В [291] разработаны условия превращения азиридинов в оксазолины. В работе [247] приведена соответствующая цепь превращений для полициклического соединения (**1.408**).



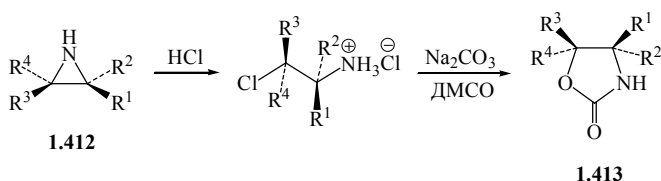
Известны и другие примеры синтеза оксазолинов. Так, структуры (**1.409**, R = Me, Et, Pr, R' = Me, Ph; **1.410**, R = Me, Ph) получены в условиях термолиты, а также в кислой и иных средах [2; 292–296].



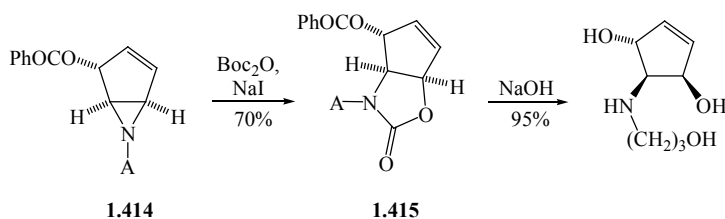
Кроме того, направление превращения азиридинов существенным образом зависит от характера используемых кислот Льюиса; последние способны активировать субстрат (**1.411**) как по кислород-, так и по азотсодержащим нуклеофильным центрам [297; 298].



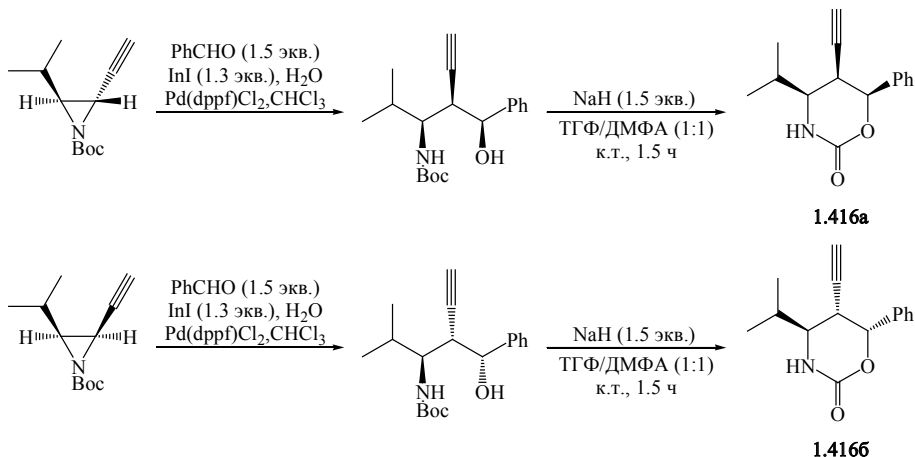
В последние годы разработаны методики получения различных групп оксазолидинонов на основе азиридинов [278; 299]. Ранее была предложена методика, включающая превращение этилениминов (**1.412**) в хлорамины с последующей их конденсацией при участии карбоната натрия с образованием конечных оксазолидинонов (**1.413**) [300].



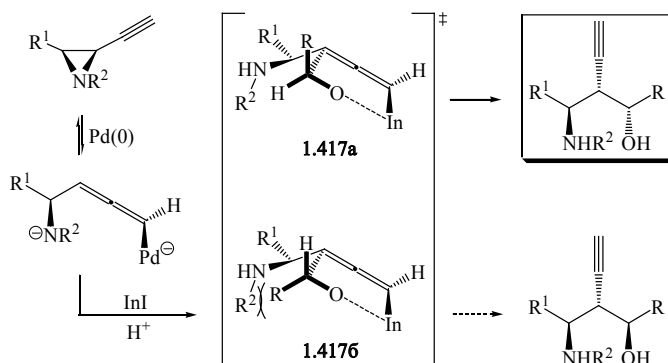
Превращение азиридина (**1.414**, A = (CH₂)₃OCOPh) в соответствующий циклический карбамат (**1.415**) происходит под действием йодида натрия [2; 301], а также при участии различного рода кислот Льюиса [302].



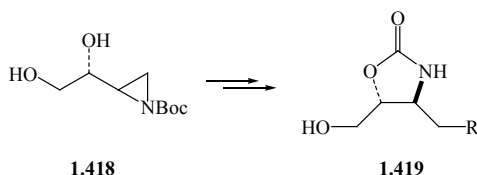
Разработан метод синтеза стереохимически однородных тетрагидро-1,3-оксазин-2-онов (**1.416 а, б**) на основе азиридинов [77].



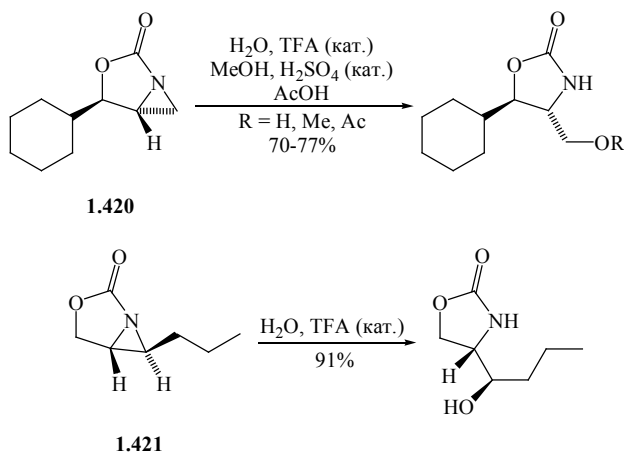
Наблюдаемая при этом стереоселективность определяется особенностями механизма реакции, включающего образование переходных состояний (**1.417 а, б**) с различной степенью стерических препятствий.



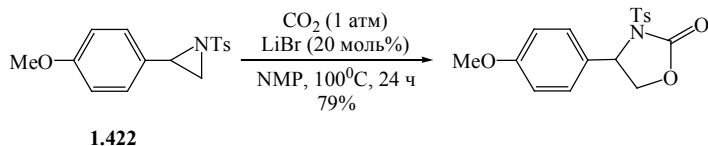
Азиридин (**1.418**) превращен в соответствующий карбамат (**1.419**) в рамках трехстадийного *one-pot* процесса [181]. Последняя структура является ключевым интермедиатом в синтезах мощных ингибиторов аспартилпротеаз (ренина, пепсина и др.). Превращение азиридина включает защиту гидроксильных групп, а также последующее взаимодействие с реактивом Гриньяра в присутствии Li_2CuCl_4 .



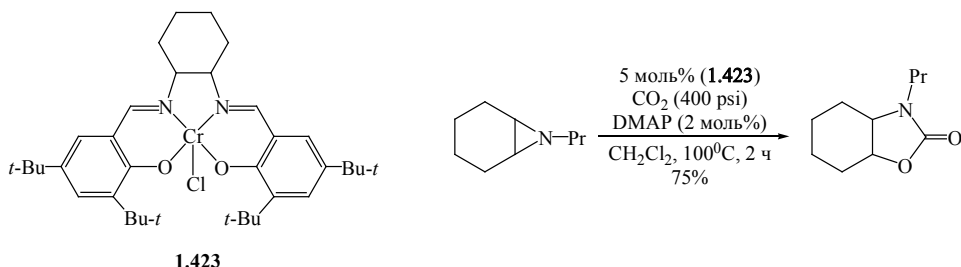
Бициклические азиридины (**1.420**, **1.421**) взаимодействуют с разнообразными по структуре кислородсодержащими нуклеофильными реагентами с расщеплением одной из связей C–N трехчленного цикла, превращаясь в соответствующие аминоспирты [303].



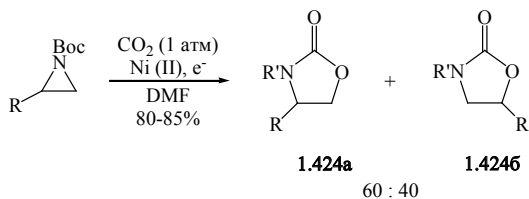
В последние годы предложены пути превращения азиридинов в оксазолидиноны, включающие внедрение диоксида углерода [36; 289; 304; 305]. Условия подобного рода трансформаций включают каталитическое воздействие бромида лития в среде *N*-метилпирролидона (NMP). При этом электронодонорные заместители в бензольном кольце субстрата (**1.422**) сокращают продолжительность протекания реакции [304].



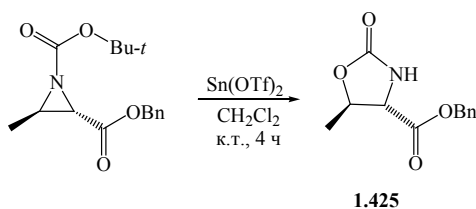
Согласно другой методике, превращения такого типа протекают при повышенном давлении в присутствии каталитических количеств соединения (1.423), а также диметиламинопиридина (DMAP) [36; 305].



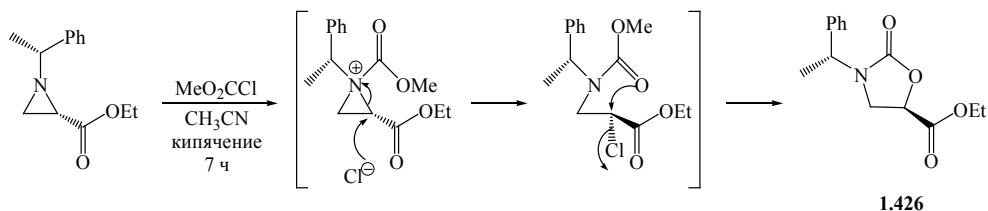
Новые синтетические подходы [289; 290] используют методику электрохимического внедрения диоксида углерода в очень мягких условиях при атмосферном давлении. Так были получены циклические карбаматы (1.424 а, б), причем главный изомер образовывался в результате разрыва наиболее стерически доступной связи C–N азиридинового цикла.



В 2001 г. синтезирован оптически активный оксазолидин-2-он (1.425) с количественным выходом, а также полной регио- и стереоселективностью согласно приведенной ниже схеме [295]:

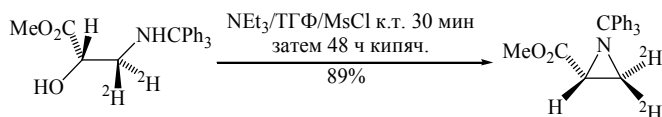


В работе [286] для проведения энантиоселективного синтеза 5-функционализированного оксазолидин-2-она (1.426) использован хлороформат, способствующий генерированию азиридинового иона, дальнейшие превращения которого последовательно приводят к образованию целевого продукта. В [306] для осуществления аналогичного процесса успешно использовано микроволновое излучение.



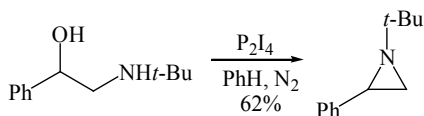
1.4. ИЗБРАННЫЕ МЕТОДИКИ СИНТЕЗА АЗИРИДИНОВ

Циклизация аминоспиртов путем внутримолекулярного нуклеофильного замещения [50]



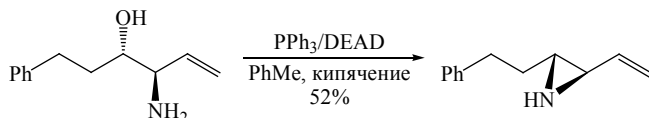
Метил (2*R*,3*S*)-[3-²H₁]-*N*-трифенилметилазиридин-2-карбоксилат. Метил (2*R*,3*S*)-[3-²H₁]-*N*-трифенилметилизосеринат (3.10 г, 8.56 ммоль) растворяли в ТГФ (45 мл), добавляли триэтиламин (3.08 г, 30 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре (5 мин). Добавляли мезилхлорид (1.48 г, 12.9 ммоль) по каплям в течение 15 мин и перемешивали реакционную массу еще 30 мин. Затем кипятили 48 ч, после охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли в вакууме до образования оранжевого вязкого масла. Добавляли этилацетат (50 мл), полученный раствор промывали 10 % лимонной кислотой (3 × 25 мл) и насыщенным водным раствором пищевой соды (3 × 25 мл). Органический слой осушали сульфатом магния, растворитель удаляли в вакууме до образования неочищенного продукта в виде оранжевого вязкого масла. Продукт очищали перекристаллизацией из небольшого количества метанола. Выход 2.6 г (89 %), белые кристаллы с т. пл. 126–129 °С.

Циклизация аминоспиртов под действием P₂I₄ [88]



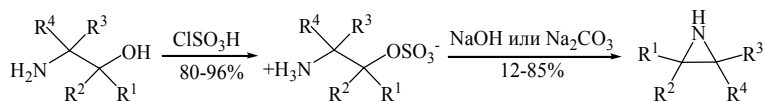
Свежеприготовленный P₂I₄ (1.0 ммоль) добавляли к раствору 2-*tert*-бутиламино-1-фенилэтанола (1.0 ммоль) в 10 мл сухого бензола в атмосфере азота. Реакционную массу перемешивали 20–24 ч при комнатной температуре и затем смешивали с насыщенным раствором соды, органический слой экстрагировали эфиром, высушивали сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали вакуумной перегонкой в аппарате Кугельнора. Выход 62 %.

Циклизация аминоспиртов под действием PPh₃/DEAD [63]



(2*R*,3*R*)-3-(2-Фенилэтил)-2-винилазиридин. Аминоспирт (0.128 г, 0.669 ммоль) растворяли в толуоле (2 мл) и добавляли к раствору трифенилфосфин (0.184 г, 0.703 ммоль) и DEAD (0.111 мл, 0.703 ммоль) в толуоле (3 мл). После кипячения на протяжении ночи реакционную массу выливали в воду (5 мл) и добавляли диэтиловый эфир (5 мл). Органический слой высушивали сульфатом магния и упаривали в вакууме. Остаток смешивали с диэтиловым эфиром (5 мл) и оставляли на ночь в морозильной камере, выделившуюся окись трифенилфосфина отделяли фильтрованием. Фильтрат концентрировали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией (гептан – этилацетат, 6 : 1 → 3 : 1). Выход азиридина 0.060 г (52 %), масло.

Циклизация аминоспиртов под действием хлорсульфоновой кислоты (метод Венкера) [39]



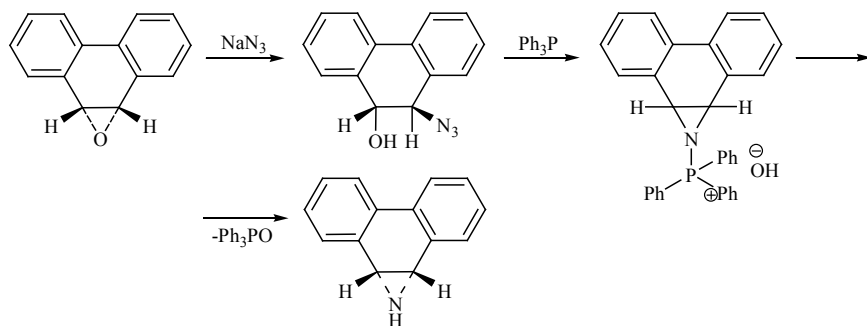
Алифатические аминоалкогольгидрогенсульфаты. Общая методика. В 150 мл двугорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой и капательной воронкой, помещали 10 ммоль аминоспирта и 100 мл абсолютного диэтилового эфира. После полного растворения аминоспирта раствор охлаждали в ледяной бане до 0 °С. Затем при интенсивном перемешивании добавляли хлорсульфоновую кислоту (1.16 г, 10 ммоль), при этом формировался белый осадок. Реакционную массу перемешивали 2 ч, осадок отделяли фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром (3 × 10 мл).

Ароматические аминоалкогольгидрогенсульфаты. Общая методика. В 150 мл двугорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой и капательной воронкой, помещали 10 ммоль аминоспирта и 100 мл смеси абсолютного хлороформа (высушенного над хлористым кальцием) и абсолютного ацетонитрила (высушенного над натрием) или диэтилового эфира в соотношении 1 : 10 по объему. После полного растворения аминоспирта раствор охлаждали в ледяной бане до 0 °С. Затем при интенсивном перемешивании добавляли хлорсульфоновую кислоту (1.16 г, 10 ммоль). Реакционную массу перемешивали 2 ч и концентрировали в вакууме, остаток промывали на фильтре диэтиловым эфиром (3 × 10 мл).

Алифатические азиридины. Общая методика. К аминоалкогольгидроген-сульфату (5 ммоль) добавляли 6.2 М раствор гидроксида натрия (4 мл) и перемешивали реакционную массу при комнатной температуре или при 70 °С на протяжении 2 ч. К дистилляту, образовавшемуся после перегонки реакционной массы с паром, добавляли пластинки гидроксида калия до насыщения. Верхний (органический) слой отделяли, водный экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Продукт образовывался в виде масла.

Ароматические азиридины. Общая методика. К аминоалкогольгидроген-сульфату (5 ммоль) добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия (10 мл) и перемешивали реакционную массу при 70 °С на протяжении 3 ч. Затем экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 50 мл). После удаления растворителя продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (сорбент подщелачивали 1 % триэтиламино в петролейном эфире, элюент петролейный эфир – этилацетат, 5 : 1). Продукт выделяли в виде масла.

Преобразование азидоспиртов в азиридины [66]



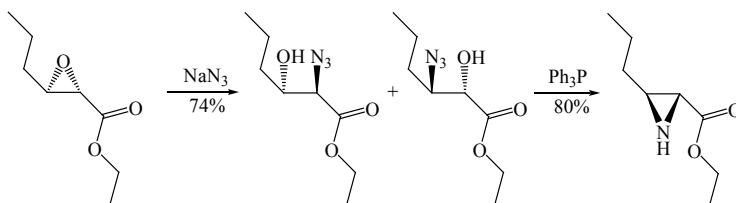
транс-10-Азидо-9,10-дигидрофенантр-9-ол. Раствор 20 г (0.31 моль) азида натрия, 500 мл ацетона, 250 мл воды и 0.5 мл конц. серной кислоты перемешивали при комнатной температуре 10 мин. Затем добавляли фенантреноксид (0.97 г,

5 ммоль) и продолжали перемешивание 48 ч. Ацетон упаривали в вакууме, остаток смешивали с хлористым метиленом. Органический слой отделяли, высушивали и упаривали в вакууме. Выход азидоспирта количественный.

(1a,9b-Дигидрофенантр[9,10b]азириин-1-ил)трифенилфосфоний гидроксид. К перемешиваемому раствору 2.62 г (10 ммоль) трифенилфосфина в 50 мл сухого эфира добавляли 2.37 г (10 ммоль) азидоспирта. Через 10 мин (при 18 °С) началось выделение азота. Перемешивание продолжали еще 20 мин. Раствор концентрировали в вакууме (при 15 °С) до объема 10 мл. Бесцветные кристаллы продукта отфильтровывали и промывали 20 мл холодного эфира (3.95 г, 84 %).

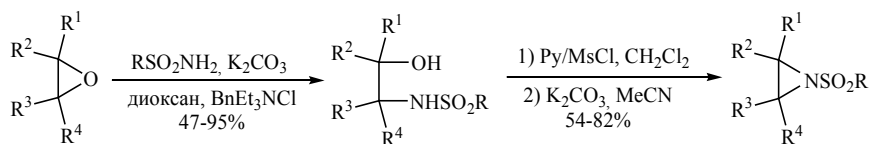
1a,9b-Дигидрофенантр[9,10b]азириин. *Методика А.* В атмосфере азота и при охлаждении в ледяной бане при энергичном перемешивании добавляли 3.1 г (15.3 ммоль) три-*n*-бутилфосфина к 3.4 г (14.3 ммоль) азидоспирта. После прохождения экзотермичной реакции массу охлаждали до 0 °С и промывали сухим эфиром (4 × 15 мл). Выход продукта 2.0 г (72 %) в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 163–164 °С (бензол – циклогексан). *Методика Б.* Раствор 0.942 г (2 ммоль) (1a,9b-дигидрофенантр[9,10b]азириин-1-ил)трифенилфосфоний гидроксида в 100 мл хлористого метилена кипятили 15 мин. Растворитель упаривали в вакууме и большую часть трифенилфосфиноксида отделяли экстракцией эфиром (3 × 25 мл). Остаток растворяли в 2 мл хлористого метилена и очищали продукт с помощью колоночной хроматографии на окиси алюминия (гексан – эфир, 5 : 1). Выделено 0.234 г азиридина (чистота 85 %).

Преобразование азидоспиртов в азиридины [168]



Смесь этил (2*R*,3*R*)-3-азидо-2-гидроксигексаноата и этил (2*S*,3*S*)-2-азидо-3-гидроксигексаноата. Раствор эпоксиэфира (0.98 г, 6.2 ммоль), азиды натрия (1.23 г, 19.0 ммоль) и хлорида аммония (1.02 г, 19.0 ммоль) в этаноле (20 мл) кипятили 5 ч. После упаривания растворителя к остатку добавляли 20 мл воды. Продукт экстрагировали эфиром (3 × 25 мл), эфирные вытяжки высушивали сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной хроматографией (силикагель, гексан – этилацетат, 9 : 1). Выход 0.92 г (74 %), бесцветное масло.

Этил *транс*-3-пропилазиридин-2-карбоксилат. *Метод А.* Трифенилфосфин (2.19 г, 8.4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору смеси изомерных азидоспиртов (1.12 г, 5.6 ммоль) в эфире (25 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре 18 ч. Растворитель упаривали, а остаток подвергали вакуумной перегонке в аппарате Кугельнора (70–110 °С, 0.2 мбар). Получено 0.67 г бесцветного масла. Неочищенный продукт очищали препаративной хроматографией (силикагель, гексан – этилацетат, 9 : 1). Выход 0.60 г (69 %), бесцветное масло. *Метод Б.* Трифенилфосфин (6.15 г, 23.4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору смеси изомерных азидоспиртов (4.49 г, 22.3 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре 1 ч (до прекращения выделения азота). Затем смесь кипятили 5 ч. Растворитель удаляли в вакууме, окись трифенилфосфина отделяли после добавления к остатку смеси гексан – эфир и неочищенный продукт очищали препаративной хроматографией (силикагель, гексан – этилацетат, 9 : 1). Выход 2.80 г (80 %), бесцветное масло.

Синтез *N*-сульфонилазиридинов из эпоксидов [45]

Общая методика раскрытия эпоксидного цикла сульфонидами. Перемешиваемую смесь эпоксида (2.33 ммоль), поташа (0.1 экв.), бензилтриэтиламмоний хлорида (0.1 экв.) и сульфонида (1.2 экв.) в 1 мл диоксана нагревали при 90 °С в токе азота 68–96 ч. После охлаждения добавляли 5 мл дихлорметана, массу фильтровали через цеолит, фильтрат высушивали и упаривали. В остатке неочищенный продукт. Очистка – перекристаллизация или флеш-хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир – диэтиловый эфир).

Мезилирование-циклизация гидроксисульфонидами. Общая методика. Раствор гидроксисульфонида (1.36 ммоль) в 8 мл хлористого метилена добавляли к перемешиваемому раствору пиридина (5 экв.) и мезилхлорида (5 экв.) в 8 мл хлористого метилена при 0 °С под азотом. После 20 мин массу кипятили 5–16 ч. После охлаждения реакционную смесь промывали насыщенным раствором хлористого натрия (15 мл), высушивали сульфатом магния. Упаривание растворителя давало неочищенный мезилат. Полученный продукт перемешивали с поташем (4 экв.) в 15 мл ацетонитрила при 45 °С под азотом 3–16 ч. После охлаждения добавляли 15 мл хлористого метилена и промывали органический слой водой (20 мл) и насыщенным раствором хлористого натрия (20 мл), высушивали сульфатом магния. Упаривание растворителя давало неочищенный *N*-сульфонилазиридин. Очистка – флеш-хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир – диэтиловый эфир).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ К РАЗДЕЛУ 1

1. Tanner D. Chiral Aziridines – Their Synthesis and Use in Stereoselective Transformations / D. Tanner // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1994. – Vol. 33, № 6. – P. 599–619.
2. McCoull W. Recent Synthetic Applications of Chiral Aziridines / W. McCoull, F. A. Davis // *Synthesis*. – 2000. – № 10. – P. 1347–1365.
3. Tf-based sulfamide-amine alcohol-catalyzed enantioselective alkynylation of aldehydes / H. Li, Y. Huang, W. Jin et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 10. – P. 1686–1689.
4. A comparative study of C₂-symmetric bis(aziridine) ligands in some transition metal-mediated asymmetric transformations / D. Tanner, F. Johansson, A. Harden, P. G. Andersson // *Tetrahedron*. – 1998. – Vol. 54, № 51. – P. 15731–15738.
5. Asymmetric Catalysis via Chiral Aziridines / D. Tanner, A. Harden, F. Johansson et al. // *Acta Chem. Scand.* – 1996. – № 50. – P. 361–368.
6. C₂-symmetric bis(aziridines): A new class of chiral ligands for transition metal-mediated asymmetric synthesis / D. Tanner, P. G. Andersson, A. Harden, P. Somfai // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – Vol. 35, № 26. – P. 4631–4634.
7. Studies of Allylic Substitution Catalysed by a Palladium Complex of a C₂-Symmetric Bis(aziridine): Preparation and NMR Spectroscopic Investigation of a Chiral π -Allyl Species / P. G. Andersson, A. Harden, D. Tanner, P.-O. Norrby // *Chem. Eur. J.* – 1995. – Vol. 1, № 1. – P. 12–16.
8. Ulmer L. Functionalization of [60]Fullerene and of [60]Fullerene Monoadducts by Photochemical Cycloaddition of 4-Methyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione / L. Ulmer, C. Siedschlag, J. Mattay // *Eur. J. Org. Chem.* – 2003. – № 19. – P. 3811–3817.
9. Сияшин О. Г. Молекулярный дизайн азотистых производных фуллеренов с сильными электроноакцепторными свойствами / О. Г. Сияшин, И. П. Романова, Г. Г. Юсупова // Всеросс. конф. по орган. химии, 25–30 октября 2009 г. : Тез. докл. – Москва, 2009. – С. 34.

10. Kawahata N. H. Synthesis of orthogonally protected optically pure β -amino acids: Constrained phenylalanine analogs 3-tert-butoxycarbonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthoic acid benzyl ester / N. H. Kawahata, M. Goodman // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40, № 12. – P. 2271–2274.
11. Гембицкий П. А. Химия этиленимина / П. А. Гембицкий, Д. С. Жук, В. А. Каргин // М.: Наука, 1966. – 256 с.
12. Watson I. D. G. Advances in Nitrogen Transfer Reactions Involving Aziridines / I. D. G. Watson, L. Yu, A. K. Yudin // *Acc. Chem. Res.* – 2006. – Vol. 39, № 3. – P. 194–206.
13. Sweeney J. B. Aziridines: epoxides' ugly cousins? / J. B. Sweeney // *Chem. Soc. Rev.* – 2002. – Vol. 31, № 5. – P. 247–258.
14. Total synthesis of an enantiomeric pair of FR900482. 1. Synthetic and end-game strategies / T. Katoh, E. Itoh, T. Yoshino, S. Terashima // *Tetrahedron.* – 1997. – Vol. 53, № 30. – P. 10229–10238.
15. Coleman R. S. Total Synthesis of Azinomycin A / R. S. Coleman, J. Li, A. Navarro // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2001. – Vol. 40, № 9. – P. 1736–1739.
16. Fernández-Megía E. A Short, Efficient, and Stereoselective Procedure for the Synthesis of cis-3-Hydroxymethyl-aziridine-2-carboxylic Acid Derivatives, Important Intermediates in the Synthesis of Mitomycinoids / E. Fernández-Megía, M. A. Montaos, F. J. Sardina // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 20. – P. 6780–6783.
17. Han I. 7-Aminoaziridinomitosenes: synthesis, structure, and chemistry / I. Han, H. Kohn // *J. Org. Chem.* – 1991. – Vol. 56, № 15. – P. 4648–4653.
18. Induction of apoptosis by the ADEPT agent ZD2767: comparison with the classical nitrogen mustard chlorambucil and a monofunctional ZD2767 analogue / N. R. Monks, D. C. Blakey, N. J. Curtin et al. // *Br. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 85, № 5. – P. 764–771.
19. 2-(4-Amino-4-carboxybutyl)aziridine-2-carboxylic acid. A potent irreversible inhibitor of diaminopimelic acid epimerase. Spontaneous formation from α -(halomethyl)diaminopimelic acids / F. Gerhart, W. Higgins, C. Tardif, J. B. Ducep // *J. Med. Chem.* – 1990. – Vol. 33, № 8. – P. 2157–2162.
20. Tanner M. E. The synthesis and stability of aziridino-glutamate, an irreversible inhibitor of glutamate racemase / M. E. Tanner, S. Miao // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – Vol. 35, № 24. – P. 4073–4076.
21. Tanner D. An aziridine route to chiral β -lactams a novel entry to (+)-thienamycin / D. Tanner, P. Somfai // *Tetrahedron Lett.* – 1987. – Vol. 28, № 11. – P. 1211–1214.
22. Tanner D. From aziridines to carbapenems via a novel β -lactam ring closure: An enantioselective synthesis of (+)-PS-5 / D. Tanner, P. Somfai // *Tetrahedron.* – 1988. – Vol. 44, № 2. – P. 619–624.
23. Jadhav P. K. Synthesis of C_2 -symmetric HIV-1 protease inhibitors from D-mannitol / P. K. Jadhav, F. J. Woerner // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1992. – Vol. 2, № 4. – P. 353–356.
24. Chakraborty T. Stereoselective synthesis of N-Boc-O-benzyl-(4S,5S)-5-amino-4-hydroxy-6-phenylhexanoic acid, the hydroxyethylene isosteric moiety of potent HIV-1 protease inhibitor / T. Chakraborty, K. K. Gangakhedkar // *Tetrahedron Lett.* – 1991. – Vol. 32, № 16. – P. 1897–1898.
25. Design and synthesis of bioactive adamantane spiro heterocycles / N. Kolocouris, G. Zoidis, G. B. Foscolos et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17, № 15. – P. 4358–4362.
26. cis-Triaza-tris- σ -homobenzene as Tridentate Ligand $[La(C_6H_9N_3)_4 \cdot CH_3CN \cdot (ClO_4)_3]: LaN_{12}$ Complex with Icosahedral Coordination / R. Schwesinger, K. Piontek, W. Littke, H. Prinzbach // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1985. – Vol. 24, № 4. – P. 318–319.
27. Asymmetric ketone reduction using chiral oxazaborolidines derived from aziridine carbinols / J. G. H. Willems, F. J. Dommerholt, J. B. Hammink et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol. 36, № 4. – P. 603–606.
28. Aziridino alcohols as catalysts for the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes / D. Tanner, H. T. Kornø, D. Guijarro, P. G. Andersson // *Tetrahedron.* – 1998. – Vol. 54, № 47. – P. 14213–14232.
29. N-Trityl-Aziridinyl(diphenyl)methanol as an Effective Catalyst in the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes / C. F. Lawrence, S. K. Nayak, L. Thijs, B. Zwanenburg // *Synlett.* – 1999. – № 10. – P. 1571–1572.
30. Polymer-Supported N-Tritylaziridinyl(diphenyl)methanol as an Effective Catalyst in the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes / P. ten Holte, J.-P. Wijgengangs, L. Thijs, B. Zwanenburg // *Org. Lett.* – 1999. – Vol. 1, № 7. – P. 1095–1097.

31. *Andersson P. G.* Preparation and Use of Aziridino Alcohols as Promoters for the Enantioselective Addition of Dialkylzinc Reagents to N-(Diphenylphosphinoyl) Imines / P. G. Andersson, D. Guijarro, D. Tanner // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62, № 21. – P. 7364–7375.
32. *Pellissier H.* Recent developments in asymmetric aziridination / H. Pellissier // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66, № 8. – P. 1509–1555.
33. Aziridines and epoxides in organic synthesis: Ed. A. K. Yudin. – Weinheim : Wiley-VCH, 2006. – 495 p.
34. *Osborn H. M. I.* The asymmetric synthesis of aziridines / H. M. I. Osborn, J. Sweeney // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1997. – Vol. 8, № 11. – P. 1693–1715.
35. *Atkinson R. S.* 3-Acetoxyaminoquinazolinones (QNHOAc) as aziridinating agents: ring-opening of N-(Q)-substituted aziridines / R. S. Atkinson // *Tetrahedron.* – 1999. – Vol. 55, № 6. – P. 1519–1559.
36. *Padwa A.* Epoxides and aziridines – a mini review / A. Padwa, S. Murphree // *ARKIVOC* – 2006. – № iii. – P. 6–33.
37. Гетероциклические соединения / Под ред. П. Эльдерфилда. – М., 1961. – Т. 1. – 556 с.
38. Thermochemistry and unimolecular reactivity of protonated α,ω -aminoalcohols in the gas phase / G. Bouchoux, N. Choret, F. Berruyer-Penaud, R. Flammang // *Int. J. Mass Spectrom.* – 2002. – Vol. 217, № 1-3. – P. 195–230.
39. *Li X.* An Improved and Mild Wenker Synthesis of Aziridines / X. Li, N. Chen, J. Xu // *Synthesis.* – 2010. – № 20. – P. 3423–3428.
40. *D'hooghe M.* Reactivity of N-(ω -haloalkyl)- β -lactams with regard to lithium aluminium hydride: novel synthesis of 1-(1-aryl-3-hydroxypropyl)aziridines and 3-aryl-3-(N-propylamino)propan-1-ols / M. D'hooghe, S. Dekeukeleire, N. De Kimpe // *Org. Biomol. Chem.* – 2008. – № 6. – P. 1190–1196.
41. *Cardillo G.* Stereocontrolled cyclofunctionalizations of double bonds through heterocyclic intermediates / G. Cardillo, M. Orena // *Tetrahedron.* – 1990. – Vol. 46, № 10. – P. 3321–3408.
42. *Malkov A. V.* Enantioselective Synthesis of 1,2-Diarylaziridines by the Organocatalytic Reductive Amination of α -Chloroketones / A. V. Malkov, S. Stončius, P. Kočovský // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – Vol. 46, № 20. – P. 3722–3724.
43. Efficient Synthesis of Chiral 1,1'-Sulfonyl Bisaziridines / N. Khettache, A. Bendjeddou, M. Berredjem et al. // *Synth. Commun.* – 2006. – Vol. 36, № 16. – P. 2299–2305.
44. *Thakur V. V.* Transition Metal-Catalyzed Regio- and Stereoselective Aminobromination of Olefins with TsNH₂ and NBS as Nitrogen and Bromine Sources / V. V. Thakur, S. K. Talluri, A. Sudalai // *Org. Lett.* – 2003. – Vol. 5, № 6. – P. 861–864.
45. *Huang J.* Two-Step Synthesis of N-Sulfonyl Aziridines from Epoxides / J. Huang, P. O'Brien // *Synthesis.* – 2006. – № 3. – P. 425–434.
46. *Cantrill A. A.* Preparation and ring-opening reactions of N-Diphenylphosphinyl aziridines / A. A. Cantrill, H. M. I. Osborn, J. Sweeney // *Tetrahedron.* – 1998. – Vol. 54, № 10. – P. 2181–2208.
47. A versatile enantiospecific approach to 3-azetidins and aziridines / M. Poch, X. Verdager, A. Moyano et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1991. – Vol. 32, № 47. – P. 6935–6938.
48. *Trost B. M.* Synthesis of 7-Epi (+)-FR900482: An Epimer of Comparable Anti-Cancer Activity / B. M. Trost, B. M. O'Boyle // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10, № 7. – P. 1369–1372.
49. *Miniejew C.* New phenylselanyl group activation: synthesis of aziridines and oxazolidin-2-ones / C. Miniejew, F. Outurquin, X. Pannecoucke // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – Vol. 2, № 11. – P. 1575–1576.
50. *Lowpetch K.* A short, versatile chemical synthesis of L- and D-amino acids stereoselectively labelled solely in the beta position / K. Lowpetch, D. W. Young // *Org. Biomol. Chem.* – 2005. – Vol. 3, № 18. – P. 3348–3356.
51. Amino acid synthesis via ring opening of N-sulphonyl aziridine-2-carboxylate esters with organometallic reagents / J. E. Baldwin, A. C. Spivey, C. J. Schofield, J. B. Sweeney // *Tetrahedron.* – 1993. – Vol. 49, № 28. – P. 6309–6330.
52. Studies on hydroxy amino acids V. Synthesis and N-acylation of 3-methyl-L-azetyl glycine benzyl ester / K. Okawa, K. Nakajima, T. Tanaka, Y. Kawana // *Chem. Lett.* – 1975. – Vol. 4, № 6. – P. 591–594.
53. Enantiopure N-ferrocenylmethylaziridine-2-ylmethanols from serine: synthesis, crystal structure and applications / M.-C. Wang, D.-K. Wang, Y. Zhu et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2004. – Vol. 15, № 8. – P. 1289–1294.

54. A versatile synthesis of stereospecifically labelled D-amino acids and related enzyme inhibitors / B. S. Axelsson, K. J. O'Toole, P. A. Spencer, D. W. Young // *Chem. Commun.* – 1991. – № 16. – P. 1085–1086.
55. Some reactions of N-(2-hydroxyalkyl)-p-toluenesulfonamides and N-allyl-p-toluenesulfonamides / J. E. Baekvall, K. Oshima, R. E. Palermo, K. B. Sharpless // *J. Org. Chem.* – 1979. – Vol. 44, № 12. – P. 1953–1957.
56. Huang J. Two-step syntheses of 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl aziridines / J. Huang, P. O'Brien // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46, № 18. – P. 3253–3256.
57. Harms G. 1,2-Epimino-3,4-epoxybutane: A Versatile Chiral Building Block / G. Harms, E. Schaumann, G. Adiwidjaja // *Synthesis*. – 2001. – № 4. – P. 577–580.
58. Kim S. K. General Catalytic Synthesis of Highly Enantiomerically Enriched Terminal Aziridines from Racemic Epoxides / S. K. Kim, E. N. Jacobsen // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – Vol. 43, № 30. – P. 3952–3954.
59. Conversion of chiral oxiranes into chiral aziridines with retention of configuration by way of chiral episulfonium ions and reactions of the aziridines with Grignard reagents / A. Toshimitsu, H. Abe, C. Hirose, K. Tamao // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1994. – № 23. – P. 3465–3472.
60. cis-Oxa,aza- σ -homobenzenes: Syntheses, [2+2]-cycloreversion reactions / H. Prinzbach, K.-H. Müller, C. Kaiser, D. Hunkler // *Tetrahedron Lett.* – 1980. – Vol. 21, № 36. – P. 3475–3478.
61. Synthesis and anticoagulant activity of 1-aryl derivatives of tetrahydroisoquinolines / V. A. Glushkov, K. A. Arapov, O. N. Minova et al. // *Pharm. Chem. J.* – 2006. – Vol. 40, № 7. – P. 363–366.
62. Bruyneel F. Novel 4- and 7-Sulfonylated 2-Substituted Benzoxazoles / F. Bruyneel, J. Marchand-Brynaert // *Synlett*. – 2010. – № 13. – P. 1974–1978.
63. Lindström U. M. Aminolysis of Vinyl Epoxides as an Efficient Entry to N-H Vinylaziridines / U. M. Lindström, P. Somfai // *Synthesis*. – 1998. – № 1. – P. 109–117.
64. Legters J. A convenient synthesis of optically active 1H-aziridine-2-carboxylic acids (esters) / J. Legters, L. Thijs, B. Zwanenburg // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – Vol. 30, № 36. – P. 4881–4884.
65. Marples B. A. An investigation into the β -cleavage of aziridinylcarbonyl radicals / B. A. Marples, R. C. Toon // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40, № 26. – P. 4873–4876.
66. A new aziridine synthesis from 2-azido alcohols and tertiary phosphines. Preparation of phenanthrene 9,10-imine / Y. Ittah, Y. Sasson, I. Shahak et al. // *J. Org. Chem.* – 1978. – Vol. 43, № 22. – P. 4271–4273.
67. Dureault A. Nucleophilic opening of chiral bis(aziridines): a route to enantiomerically pure α -amino aldehydes or acids and polysubstituted piperidines / A. Dureault, I. Tranchepain, J. C. Depezay // *J. Org. Chem.* – 1989. – Vol. 54, № 22. – P. 5324–5330.
68. One-step synthesis of optically active benzyl N-trityl-L-aziridine-2-carboxylic esters / E. Kuyl-Yeheskiely, M. Lodder, G. A. van der Marel, J. H. van Boom // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – Vol. 33, № 21. – P. 3013–3016.
69. Formate ester synthesis via reaction of 2-bromoethylamines with dimethylformamide / M. Dakanali, G. K. Tsikalas, H. Krautscheid, H. E. Katerinopoulos // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 10. – P. 1648–1651.
70. Ghosh A. K. Syntheses of FDA Approved HIV Protease Inhibitors / A. K. Ghosh, G. Bilcer, G. Schiltz // *Synthesis*. – 2001. – № 15. – P. 2203–2229.
71. Synthesis of a Chiral Aziridine Derivative as a Versatile Intermediate for HIV Protease Inhibitors / B. M. Kim, S. J. Bae, S. M. So et al. // *Org. Lett.* – 2001. – Vol. 3, № 15. – P. 2349–2351.
72. Song L. Aziridines derived from amino acids as synthons in pseudopeptide synthesis / L. Song, V. Servajean, J. Thierry // *Tetrahedron*. – 2006. – Vol. 62, № 15. – P. 3509–3516.
73. Berry M. B. A Convenient Method for the Preparation of Enantiomerically Pure 2-Substituted N-Tosylaziridines / M. B. Berry, D. Craig // *Synlett*. – 1992. – № 1. – P. 41–44.
74. Métro T.-X. Syntheses of (S,S)-Reboxetine via a Catalytic Stereospecific Rearrangement of β -Amino Alcohols / T.-X. Métro, D. G. Pardo, J. Cossy // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73, № 2. – P. 707–710.
75. Leishmanicidal and trypanocidal activities of 2-aminocyclohexanol and 1,2-cyclohexanediamine derivatives / O. Rebollo, E. del Olmo, G. Ruiz et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 1. – P. 184–187.

76. New Preparation of Activated 2-Vinylaziridines from 1,4-Aminoalcohols / H. F. Olivo, M. S. Hemenway, A. C. Hartwig, R. Chan // *Synlett*. – 1998. – № 3. – P. 247–248.
77. Ohno H. 2-Ethynylaziridines as Chiral Carbon Nucleophiles: Stereoselective Synthesis of 1,3-Amino Alcohols with Three Stereocenters via Allenylindium Reagents Bearing a Protected Amino Group / H. Ohno, H. Hamaguchi, T. Tanaka // *J. Org. Chem.* – 2001. – Vol. 66, № 5. – P. 1867–1875.
78. Wipf P. A short, stereospecific synthesis of dihydrooxazoles from serine and threonine derivatives / P. Wipf, C. P. Miller // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – Vol. 33, № 7. – P. 907–910.
79. Wipf P. An investigation of the Mitsunobu reaction in the preparation of peptide oxazolines, thiazolines, and aziridines / P. Wipf, C. P. Miller // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – Vol. 33, № 42. – P. 6267–6270.
80. Stereoselective synthesis of substituted 1,2-ethylenediaziridines and their use as ligands in palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation / A. Gualandi, F. Manoni, M. Monari, D. Savoia // *Tetrahedron*. – 2010. – Vol. 66, № 3. – P. 715–720.
81. Stamatatos L. Synthesis of (4S,5R)-(+)-factor, a proposed autoregulator of anthracycline biosynthesis / L. Stamatatos, P. Sinay, J.-R. Pougny // *Tetrahedron*. – 1984. – Vol. 40, № 10. – P. 1713–1719.
82. Ho M. A convenient synthesis of chiral N-Boc-amino ethers as potential peptide bond surrogate units / M. Ho, J. K. K. Chung, N. Tang // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – Vol. 34, № 41. – P. 6513–6516.
83. Asymmetric Synthesis of 1-(2-Pyrrolyl)alkylamines by the Addition of Organometallic Reagents to Chiral 2-Pyrroleimines / G. Alvaro, R. Di Fabio, A. Gualandi, D. Savoia // *Eur. J. Org. Chem.* – 2007. – № 33. – P. 5573–5582.
84. Bobeck D. R. Internal Azomethine Ylide Cycloaddition Methodology for Access to the Substitution Pattern of Aziridinomitosene A / D. R. Bobeck, D. L. Warner, E. Vedejs // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72, № 22. – P. 8506–8518.
85. Anderson J. C. Regiochemical switching of Mitsunobu cyclisation mode of vicinal diamines with pendant hydroxyl group / J. C. Anderson, H. A. Chapman // *Org. Biomol. Chem.* – 2007. – Vol. 5, № 15. – P. 2413–2422.
86. Efficient Synthesis of Functionalized Aziridinium Salts / H.-S. Chong, H. A. Song, M. Dadwal et al. // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75, № 1. – P. 219–221.
87. Sekar G. Nonenzymatic kinetic resolution of β -amino alcohols: chiral BINAP mediated S_N2 displacement of hydroxy groups by halogens through formation of an aziridinium ion intermediate / G. Sekar, H. Nishiyama // *Chem. Commun.* – 2001. – № 14. – P. 1314–1315.
88. Suzuki H. A mild cyclization of 2-aminoalcohols to aziridines using diphosphorus tetraiodide / H. Suzuki, H. Tani // *Chem. Lett.* – 1984. – Vol. 13, № 12. – P. 2129–2130.
89. Molinaro C. Resolution of 2,2-Disubstituted Epoxides via Biocatalytic Azidolysis / C. Molinaro, A.-A. Guilbault, B. Kosjek // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, № 17. – P. 3772–3775.
90. Реакции N-хлораминов и N-галогенамидов с непредельными соединениями / А. Н. Мирскова, Т. И. Дроздова, Г. Г. Левковская, М. Г. Воронков // *Успехи химии*. – 1989. – Т. 58, вып. 3. – С. 417–450.
91. Agnihotri G. Chloramine-T (Sodium N-Chloro-p-toluenesulfonamide) / G. Agnihotri // *Synlett*. – 2005. – № 18. – P. 2857–2858.
92. Chanda B. M. Investigations in the Transition Metal Catalyzed Aziridination of Olefins, Amination, and Other Insertion Reactions with Bromamine-T as the Source of Nitrene / B. M. Chanda, R. Vyas, A. V. Bedekar // *J. Org. Chem.* – 2001. – Vol. 66, № 1. – P. 30–34.
93. Bromine-Catalyzed Aziridination of Olefins. A Rare Example of Atom-Transfer Redox Catalysis by a Main Group Element / J. U. Jeong, B. Tao, I. Sagasser et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1998. – Vol. 120, № 27. – P. 6844–6845.
94. Keaney G. F. Rhodium perfluorobutyramide ($Rh_2(pfm)_4$): a synthetically useful catalyst for olefin aziridinations / G. F. Keaney, J. L. Wood // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46, № 23. – P. 4031–4034.
95. Palladium-catalyzed aziridination of alkenes using N,N-dichloro-p-toluenesulfonamide as nitrogen source / J. Han, Y. Li, S. Zhi et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 40. – P. 7225–7228.
96. Nadir U. K. Synthesis of Functionalized N-Arylsulfonyl Aziridines from α,β -Unsaturated Esters, Amides, Ketones, and Nitriles Using N,N-Dichloroarylsulfonamides as Nitrogen Source / U. K. Nadir, A. Singh // *Synth. Commun.* – 2004. – Vol. 34, № 7. – P. 1337–1347.

97. Copper(I)-catalyzed asymmetric alkene aziridination mediated by $\text{PhI}(\text{OAc})_2$: a facile one-pot procedure / H.-L. Kwong, D. Liu, K.-Y. Chan et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol. 45, № 20. – P. 3965–3968.
98. Notable Coordination Effects of 2-Pyridinesulfonamides Leading to Efficient Aziridination and Selective Aziridine Ring Opening / H. Han, I. Bae, E. J. Yoo et al. // *Org. Lett.* – 2004. – Vol. 6, № 22. – P. 4109–4112.
99. Li Z. Mechanism of the (Diimine)copper-Catalyzed Asymmetric Aziridination of Alkenes. Nitrene Transfer via Ligand-Accelerated Catalysis / Z. Li, R. W. Quan, E. N. Jacobsen // *J. Am. Chem. Soc.* – 1995. – Vol. 117, № 21. – P. 5889–5890.
100. $\text{Cu}(\text{acac})_2$ Immobilized in Ionic Liquids: A Novel and Recyclable Catalytic System for Aziridination of Olefins Using $\text{PhI}=\text{NTs}$ as Nitrene Donor / M. L. Kantam, V. Neeraja, B. Kavita, Y. Haritha // *Synlett.* – 2004. – № 3. – P. 525–527.
101. Handy S. T. Practical aziridinations II: electronic modifications to poly(pyrazolyl)borate-copper catalysts / S. T. Handy, A. Ivanow, M. Czopp // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 11. – P. 1821–1823.
102. Iron(III) Porphyrin Catalyzed Aziridination of Alkenes with Bromamine-T as Nitrene Source / R. Vyas, G.-Y. Gao, J. D. Harden, X. P. Zhang // *Org. Lett.* – 2004. – Vol. 6, № 12. – P. 1907–1910.
103. Rhodium(II)-Catalyzed Aziridination of Allyl-Substituted Sulfonamides and Carbamates / A. Padwa, A. C. Flick, C. A. Leverett, T. Stengel // *J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 69, № 19. – P. 6377–6386.
104. Synthesis of N-Protected Cyano Aziridines / S. Fioravanti, A. Morreale, L. Pellacani, P. A. Tardella // *Synlett.* – 2004. – № 6. – P. 1083–1085.
105. Regio- and stereocontrolled synthesis of novel 3-sulfonamido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepines from 2-(bromomethyl)- or 2-(sulfonyloxymethyl)aziridines / M. Karikomi, M. D'hooghe, G. Verniest, N. De Kimpe // *Org. Biomol. Chem.* – 2008. – Vol. 6, № 11. – P. 1902–1904.
106. Coote S. C. Stereoselective aziridination of cyclic allylic alcohols using chloramine-T / S. C. Coote, P. O'Brien, A. C. Whitwood // *Org. Biomol. Chem.* – 2008. – Vol. 6, № 23. – P. 4299–4314.
107. Джайн С. Л. Применение гидротрибромида N-метилпирролидин-2-она в органическом синтезе / С. Л. Джайн, Б. Сайн // *Успехи химии.* – 2010. – Т. 79, вып. 8. – С. 747–757.
108. Jain S. L. N-methylpyrrolidine-2-one hydrotribromide: An efficient and new catalyst for the aziridination of alkenes using Chloramine-T under solvent free conditions / S. L. Jain, J. K. Joseph, B. Sain // *J. Mol. Catal. A. Chem.* – 2006. – Vol. 256, № 1-2. – P. 16–20.
109. Ali S. I. Pyridinium Hydrobromide Perbromide: A Versatile Catalyst for Aziridination of Olefins Using Chloramine-T / S. I. Ali, M. D. Nikalje, A. Sudalai // *Org. Lett.* – 1999. – Vol. 1, № 5. – P. 705–707.
110. Asymmetric nitrogen-lxxi. asymmetric synthesis and lactonization of 1- β -hydroxyalkylaziridine-2-carboxylic esters into 4-oxa-1-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-ones / G. V. Shustov, O. N. Krutius, V. N. Voznesensky et al. // *Tetrahedron.* – 1990. – Vol. 46, № 19. – P. 6741–6752.
111. Garnet P. Auxiliary mediated synthesis of aziridine-2-carboxylic acid derivatives / P. Garnet, O. Dogan, S. Pillai // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – Vol. 35, № 11. – P. 1653–1656.
112. Synthesis of enantiomerically pure trans aziridine-2-carboxylates by diastereoselective Gabriel-Cromwell reaction / G. Cardillo, L. Gentilucci, C. Tomasini, M. P. V. Castejon-Bordas // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1996. – Vol. 7, № 3. – P. 755–762.
113. Three-Membered Azaheterocycles Based on α,β -Unsaturated Ketones / V. A. Chebanov, A. I. Zbruyev, S. M. Desenko et al. // *Curr. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 12, № 10. – P. 792–812.
114. Driver T. G. Recent advances in transition metal-catalyzed N-atom transfer reactions of azides / T. G. Driver // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – Vol. 8, № 17. – P. 3831–3846.
115. Halfen J. A. Recent Advances in Metal-Mediated Carbon-Nitrogen Bond Formation Reactions: Aziridination and Amidation / J. A. Halfen // *Curr. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 9, № 7. – P. 657–669.
116. Zibinsky M. N-Amino-endo-bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-dicarboximide in reaction of oxidative aminoaziridination / M. Zibinsky, A. N. Butkevich, M. A. Kuznetsov // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 38. – P. 5505–5507.
117. Borkin D. K-10-Catalyzed Highly Diastereoselective Synthesis of Aziridines / D. Borkin, A. Carlson, B. Török // *Synlett.* – 2010. – № 5. – P. 745–748.

118. *Lebel H.* Copper-Catalyzed Alkene Aziridination with N-Tosyloxycarbamates / H. Lebel, S. Lectard, M. Parmentier // *Org. Lett.* – 2007. – Vol. 9, № 23. – P. 4797–4800.
119. *DeShong P.* Intermolecular and intramolecular azomethine ylide [3+2] dipolar cycloadditions for the synthesis of highly functionalized pyrroles and pyrrolidines / P. DeShong, D. A. Kell, D. R. Sidler // *J. Org. Chem.* – 1985. – Vol. 50, № 13. – P. 2309–2315.
120. *Scriven E. F. V.* Azides: their preparation and synthetic uses / E. F. V. Scriven, K. Turnbull // *Chem. Rev.* – 1988. – Vol. 88, № 2. – P. 297–368.
121. *Palmer A. M.* Stereoselective Synthesis of N-Hydroxypyrrolidines and Pyrrolidine-N-oxides by Cope-House Cyclization of Unsaturated Hydroxylamines Obtained from (2R,3S)-1,2-Epoxy-4-penten-3-ol / A. M. Palmer, V. Jäger // *Synlett.* – 2000. – № 10. – P. 1405–1407.
122. Design of a robust Ru(salen) complex: aziridination with improved turnover number using N-arylsulfonyl azides as precursors / K. Omura, T. Uchida, R. Irie, T. Katsuki // *Chem. Commun.* – 2004. – № 18. – P. 2060–2061.
123. *Chebanov V. A.* Azaheterocycles Based on α,β -Unsaturated Carbonyls / V. A. Chebanov, S. M. Desenko, T. W. Gurley // Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2008. – 210 p.
124. One-pot synthesis of aziridines from vinyl selenones and variously functionalized primary amines / S. Sternativo, F. Marini, F. Del Verme et al. // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66, № 34. – P. 6851–6857.
125. *Kapron J. T.* N-phthalimidoaziridines by diastereoselective Addition to α,β -unsaturated amides: a route to chiral β -substituted α -hydrazino acid derivatives / J. T. Kapron, B. D. Santarsiero, J. C. Vederas // *Chem. Commun.* – 1993. – № 13. – P. 1074–1076.
126. Diastereoface Selectivity During Pthalimidonitrene Additions to (E)-and (Z)-configured α,β -unsaturated esters, induced by a chiral center in the γ -position / Z. Chilmoneczyk, M. Egli, C. Behringer, A. S. Dreiding // *Helv. Chim. Acta.* – 1989. – Vol. 72, № 5. – P. 1095–1106.
127. Aziridination of alkenes with N-substituted hydrazines mediated by iodobenzene diacetate / J. Li, J.-L. Liang, P. W. H. Chan, C.-M. Che // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol. 45, № 12. – P. 2685–2688.
128. Aza-Payne Rearrangement of Activated 2-Aziridinemethanols and 2,3-Epoxy Amines under Basic Conditions / T. Ibuka, K. Nakai, H. Habashita et al. // *J. Org. Chem.* – 1995. – Vol. 60, № 7. – P. 2044–2058.
129. cis-Selective aziridination of cis- or trans- α,β -unsaturated amides using diaziridine / K. Hori, H. Sugihar, Y. N. Ito, T. Katsuki // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40, № 28. – P. 5207–5210.
130. *Washington I.* Strategies for the Design of Organic Aziridination Reagents and Catalysts: Transition Structures for Alkene Aziridinations by NH Transfer / I. Washington, K. N. Houk, A. Armstrong // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, № 17. – P. 6497–6501.
131. $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ -[Bmim] PF_6 : A novel and Reusable Catalytic System for the Synthesis of cis-Aziridine Carboxylates / J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, P. N. Reddy, M. Sh. Rao // *Synthesis.* – 2003. – № 9. – P. 1387–1390.
132. Diastereoselective synthesis of 2-fluoroaziridine-2-carboxylates by Reformatsky-type aza-Darzens reaction / A. Tarui, N. Kawashima, K. Sato et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 32. – P. 4246–4249.
133. Stereoselective reactions with imines / L.-X. Dai, Y.-R. Lin, X.-L. Hou, Y.-G. Zhou // *Pure Appl. Chem.* – 1999. – Vol. 71, № 6. – P. 1033–1040.
134. Highly Diastereoselective Aziridination of Imines with Trimethylsilyldiazomethane. Subsequent Silyl Substitution with Electrophiles, Ring Opening, and Metalation of C-Silylaziridines. A Cornucopia of Highly Selective Transformations / V. K. Aggarwal, E. Alonso, M. Ferrara, Sh. E. Spey // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67, № 7. – P. 2335–2344.
135. *Hansen K. B.* Carbenoid Transfer to Imines: A New Asymmetric Catalytic Synthesis of Aziridines / K. B. Hansen, N. S. Finney, E. N. Jacobsen // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1995. – Vol. 34, № 6. – P. 676–678.
136. *Juhl K.* Catalytic enantioselective formation of aziridines from α -imino esters / K. Juhl, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1999. – № 16. – P. 2293–2297.
137. Addition of dimethyloxosulfonium methylide to enantiomerically pure sulfinimines: Asymmetric synthesis of 2-substituted aziridines / F. A. Davis, P. Zhou, C.-H. Liang, R. E. Reddy // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1995. – Vol. 6, № 7. – P. 1511–1514.

138. Ruano J. G. On the reaction of chiral sulfinimines with sulfur ylides: a novel route to the asymmetric aziridination / J. G. Ruano, I. Fernández, C. Hamdouchi // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol. 36, № 2. – P. 295–298.
139. Davis F. A. Asymmetric Synthesis and Reactions of cis-N-(p-Toluenesulfinyl)aziridine-2-carboxylic Acids / F. A. Davis, P. Zhou, G. V. Reddy // *J. Org. Chem.* – 1994. – Vol. 59, № 12. – P. 3243–3245.
140. Masahito O. Reaction of monocarbonyl iodonium ylides with activated imines: Stereoselective synthesis of trans- and cis- α,β -aziridino ketones / O. Masahito, K. Yutaka // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, № 31. – P. 5569–5570.
141. Asymmetric aziridine synthesis by aza-Darzens reaction of N-diphenylphosphinylimines with chiral enolates. Part 2: Inversion of diastereoselectivity / J. B. Sweeney, A. A. Cantrill, M. G. B. Drew et al. // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62, № 15. – P. 3694–3703.
142. Asymmetric aziridine synthesis via aza-Darzens reaction of bromoacylcamphorsultam / A. A. Cantrill, L. D. Hall, A. N. Jarvis et al. // *Chem. Commun.* – 1996. – № 23. – P. 2631–2632.
143. Da Silva Andrade E. Synthesis and Characterization of Exo-endo and Endo-endo Benzenesulfonylaziridines / E. da Silva Andrade, R. J. Nunes, M. Uieara // *Synth. Commun.* – 2004. – Vol. 34, № 17. – P. 3073–3081.
144. Взаимодействие имидов ряда норборнена с ароматическими азидами / И. Н. Тарабара, А. О. Касьян, М. Ю. Яровой и др. // *Журн. орган. химии.* – 2004. – Т. 40, вып. 7. – С. 1033–1039.
145. Взаимодействие 4-амино-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}ендо]дец-8-ен-3,5-диона с ангидридами дикарбоновых кислот / Л. И. Касьян, И. Н. Тарабара, Я. С. Бондаренко и др. // *Журн. орган. химии.* – 2007. – Т. 43, вып. 7. – С. 1020–1032.
146. Новые производные 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}ендо]дец-8-ен-4-ил)уксусной кислоты. Синтез и реакционная способность / И. Н. Тарабара, Я. С. Бондаренко, А. А. Жураковский, Л. И. Касьян // *Журн. орган. химии.* – 2007. – Т. 43, вып. 9. – С. 1303–1310.
147. Бондаренко Я. С. (4-азатрицикло[5.2.1.0^{2-эндо,6-эндо}]дец-8-ен-3,5-дион-4-ил) карбоновые кислоты в реакции с п-бромфенилазидом / Я. С. Бондаренко, А. В. Бондаренко, Л. И. Касьян // *ВІСНИК ДНУ. Хімія.* – 2008. – Вип. 14. – С. 18–24.
148. Амидокислоты ряда норборнена в реакциях с сульфонилазидами / И. В. Ткаченко, И. Н. Тарабара, С. В. Шишкина и др. // *Журн. орган. химии.* – 2009. – Т. 45, вып. 8. – С. 1157–1162.
149. Тарабара И. Н. Особенности взаимодействия (3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил)карбоновых кислот с п-нитрофенилазидом / И. Н. Тарабара, Я. С. Бондаренко, Л. И. Касьян // *Журн. орган. химии.* – 2009. – Т. 45, вып. 2. – С. 246–253.
150. Бондаренко Ярослав Сергійович. Нітрогенвісні похідні моно- і дикарбонових кислот з норборненовим фрагментом : Автореф. дис... канд. хім. наук : 02.00.03 / Укр. держ. хіміко-технологічний ун-т. – Дніпропетровськ, 2007. – 20 с.
151. Васильева С. А. Реакция тетрагидропиранилазидов с 5-R-бицикло[2.2.1]-2-гептенами / С. А. Васильева, А. З. Абзалов, М. Г. Сафаров // *Химия гетероциклических соединений.* – 1997. – № 7. – С. 893–897.
152. Chemla F. Alkynyl-Oxiranes and Aziridines: Synthesis and Ring Opening Reactions with Carbon Nucleophiles / F. Chemla, F. Ferreira // *Curr. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 6, № 6. – P. 539–570.
153. Hodgkinson T. J. Chemical synthesis and mode of action of the azinomycins / T. J. Hodgkinson, M. Shipman // *Tetrahedron.* – 2001. – Vol. 57, № 21. – P. 4467–4488.
154. Takano S. Enantiospecific Construction of Quaternary Carbon Center via Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition. A New Route to Natural (–)-Mesembrine from (S)-O-Benzylglycidol / S. Takano, K. Samizu, K. Ogasawara // *Chem. Lett.* – 1990. – Vol. 19, № 7. – P. 1239–1242.
155. Takano S. A concise enantioselective route to (–)-kainic acid from (S)-2-(benzyloxymethyl) oxirane / S. Takano, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara // *Chem. Commun.* – 1988. – № 17. – P. 1204–1206.
156. A Concise Enantioselective Synthesis of Acromelic Acid B from (S)-O-Benzylglycidol / S. Takano, Sh. Tomita, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara // *Heterocycles.* – 1989. – Vol. 29, № 8. – P. 1473–1476.
157. Pyrrolidines by 1,3-Dipolar Cycloaddition of Conjugated Azomethine Ylides / I. Coldham, A. J. Collis, R. J. Mould, D. E. Robinson // *Synthesis.* – 1995. – № 9. – P. 1147–1150.
158. An aza-Payne rearrangement-epoxide ring opening reaction of 2-aziridinemethanols in a one-pot manner: A regio- and stereoselective synthetic route to diastereomerically pure N-protected

1,2-amino alcohols / T. Ibuka, K. Nakai, M. Akaji et al. // *Tetrahedron*. – 1996. – Vol. 52, № 36. – P. 11739–11752.

159. Lewis acid induced rearrangement of 2,3-epoxy amines; characterisation of aziridinium ion intermediates and regiospecific ring opening with nitrogen nucleophiles / Q. Liu, M. J. Simms, N. Boden, C. M. Rayner // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. – 1994. – № 11. – P. 1363–1365.

160. Kim H. Y. Regioselective Synthesis of N- β -Hydroxyethylaziridines by the Ring-Opening Reaction of Epoxides with Aziridine Generated in Situ / H. Y. Kim, A. Talukdar, M. Cushman // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8, № 6. – P. 1085–1087.

161. Castedo L. The reaction of dichlorocarbene with β -ethanolamines stereospecific synthesis of epoxides / L. Castedo, J. L. Castro, R. Riguera // *Tetrahedron Lett.* – 1984. – Vol. 25, № 11. – P. 1205–1208.

162. Asymmetric synthesis via aziridinium ions: exploring the stereospecificity of the ring opening of aziridinium ions and a formal synthesis of (–)-swainsonine / S. J. Oxenford, S. P. Moore, G. Carbone et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2010. – Vol. 21, № 11-12. – P. 1563–1568.

163. O'Brien P. A simple and efficient method for the preparation of homochiral amines: Application to the synthesis of a new C2 symmetric triamine / P. O'Brien, P. Poumellec // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37, № 31. – P. 5619–5622.

164. KHSO₄·H₂O/SiO₂-Catalyzed, One-Pot, Solvent-Free Synthesis of Pyrazolines, Tetrahydrocarbozoles and Indoles using Microwave Irradiation / K. K. Kapoor, B. A. Ganai, S. Kumar, C. S. Andotra // *Synth. Commun.* – 2006. – Vol. 36, № 18. – P. 2727–2735.

165. Asymmetric Catalytic Synthesis of Enantiopure N-Protected 1,2-Amino Alcohols / G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone et al. // *Org. Lett.* – 2004. – Vol. 6, № 22. – P. 3973–3975.

166. Guanidinium Ylides as a New and Recyclable Source for Aziridines and Their Roles as Chiral Auxiliaries / K. Hada, T. Watanabe, T. Isobe, T. Ishikawa // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – Vol. 123, № 31. – P. 7705–7706.

167. Tao J. Recent Advances in Developing Chemoenzymatic Processes for Active Pharmaceutical Ingredients / J. Tao, L. Zhao, N. Ran // *Org. Process Res. Dev.* – 2007. – Vol. 11, № 2. – P. 259–267.

168. Legters J. A convenient synthesis of aziridine-2-carboxylic esters / J. Legters, L. Thijs, B. Zwanenburg // *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*. – 1992. – Vol. 111, № 1. – P. 1–15.

169. Tanner D. C₂-symmetric aziridines as efficient chiral auxiliaries / D. Tanner, C. Birgersson // *Tetrahedron Lett.* – 1991. – Vol. 32, № 22. – P. 2533–2536.

170. Ibuka T. The aza-Payne rearrangement: a synthetically valuable equilibration / T. Ibuka // *Chem. Soc. Rev.* – 1998. – Vol. 27, № 2. – P. 145–154.

171. Karikomi M. Stereoselective synthesis of 3-hydroxyazetidines via regioselective halogenation of 2,3-epoxyamines by using magnesium bromide / M. Karikomi, K. Arai, T. Toda // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38, № 34. – P. 6059–6062.

172. Najime R. Rearrangement of primary 2,3-epoxy amines into 1,2-aziridinyl-3-ols / R. Najime, S. Pilard, M. Vaultier // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – Vol. 33, № 37. – P. 5351–5354.

173. Urabe H. Ring opening of the epoxide moiety of (2S,3S,4S)-4-amino-2,3-epoxy-1-alkanol and its derivatives: A key role of Ti(O-*i*-Pr)₄ as a mild catalyst / H. Urabe, Y. Aoyama, F. Sato // *Tetrahedron*. – 1992. – Vol. 48, № 27. – P. 5639–5646.

174. Payne-like rearrangement of N-tosyl-oxiranemethylamines: a new route to functionalized aziridines / J. Moulines, P. Charpentier, J.-P. Bats et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – Vol. 33, № 4. – P. 487–490.

175. Alickmann D. Base-Induced Heterochiral Dimerization of an Oxiranyl Carbaldimine: Stereoselective Synthesis of a Highly Functionalized Aziridine / D. Alickmann, R. Fröhlich, E.-U. Würthwein // *Org. Lett.* – 2001. – Vol. 3, № 10. – P. 1527–1530.

176. Diastereoselective One-Step Synthesis of Functionalized cis-Aziridinyl Alcohols from Oxiranyl Carbaldimines / J. L. Bilke, M. Dzuganova, R. Fröhlich, E.-U. Würthwein // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 15. – P. 3267–3270.

177. Roth P. Asymmetric reduction of azirines; a new route to chiral aziridines / P. Roth, P. G. Andersson, P. Somfai // *Chem. Commun.* – 2002. – № 16. – P. 1752–1753.

178. Intermolecular Alkyl Radical Addition to Methyl 2-(2,6-Dichlorophenyl)-2H-azirine-3-carboxylate / M. J. Alves, G. Fortes, E. Guimarães, A. Lemos // *Synlett*. – 2003. – № 10. – P. 1403–1406.

179. *Risberg E.* Asymmetric radical additions of trialkylboranes to 2H-azirine-3-carboxylates / E. Risberg, A. Fischer, P. Somfai // *Chem. Commun.* – 2004. – № 18. – P. 2088–2089.
180. Stereoselective synthesis of trans- and cis-2-aryl-3-(hydroxymethyl)aziridines through transformation of 4-aryl-3-chloro-lactams and study of their ring opening / M. D'hooghe, K. Mollet, S. Dekeukeleire, N. De Kimpe // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – Vol. 8, № 3. – P. 607–615.
181. *Lee H.-S.* Synthesis of Physiologically Potent β -Amino Alcohols / H.-S. Lee, S. H. Kang // *Synlett.* – 2004. – № 10. – P. 1673–1685.
182. *Kang S. H.* A Stereoselective Synthesis of a Key Intermediate to 1 β -Methylcarbapenem via Aziridine Ring-opening Reaction / S. H. Kang, M. Kim, D. H. Ryu // *Synlett.* – 2003. – № 8. – P. 1149–1150.
183. *Kang S. H.* Versatile synthetic routes to threo- β -amino hydroxy carboxylic acids, statine and its analogues / S. H. Kang, D. H. Ryu // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1995. – Vol. 5, № 24. – P. 2959–2962.
184. A Thermodynamic Preference of Chiral N-Methanesulfonyl and N-Arenesulfonyl 2,3-cis-3-Alkyl-2-Vinylaziridines over Their 2,3-Trans-Isomers: Useful Palladium(0)-Catalyzed Equilibration Reactions for the Synthesis of (E)-Alkene Dipeptide Isosteres / T. Ibuka, N. Mimura, H. Aoyama et al. // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62, № 4. – P. 999–1015.
185. Synthesis of highly substituted pyrrolidines via palladium-catalyzed cyclization of 5-vinylloxazolidinones and activated alkenes / J. G. Knight, P. A. Stoker, K. Tchabanenko et al. // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64, № 17. – P. 3744–3750.
186. *Vaerman J.-L.* Stereocontrolled epoxy-epimerization of 1,3-Cyclohexadiene / J.-L. Vaerman, H. G. Viehe, G. Kresze // *Tetrahedron.* – 1989. – Vol. 45, № 10. – P. 3183–3188.
187. *Stamm H.* Nucleophilic ring opening of aziridines / H. Stamm // *J. Prakt. Chem. / Chem-Ztg.* – 1999. – Vol. 341, № 4 – P. 319–331.
188. *Hu X. E.* Nucleophilic ring opening of aziridines / X. E. Hu // *Tetrahedron.* – 2004. – Vol. 60, № 12. – P. 2701–2743.
189. *Krake S. H.* Inter- and intramolecular reactions of epoxides and aziridines with π -nucleophiles / S. H. Krake, S. C. Bergmeier // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66, № 37. – P. 7337–7360.
190. *Hili R.* Amphoteric Amino Aldehydes Reroute the Aza-Michael Reaction / R. Hili, A. K. Yudin // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – Vol. 131, № 45. – P. 16404–16406.
191. *Касьян Л. И.* Реакции алициклических эпоксидных соединений с азотсодержащими нуклеофильными реагентами / Л. И. Касьян, С. И. Оковитый, А. О. Касьян // *Журн. орган. химии.* – 2004. – Т. 40, вып. 1. – С. 11–42.
192. Алициклические эпоксидные соединения. Реакционная способность / Л. И. Касьян, А. О. Касьян, С. И. Оковитый, И. Н. Тарабара // *Днепропетровск : Изд-во Днепропетр. нац. ун-та*, 2003. – 516 с.
193. *Wu J.* Effective Ring-Opening Reaction of Aziridines with Trimethylsilyl Compounds: A Facile Access to β -Amino Acids and 1,2-Diamine Derivatives / J. Wu, X.-L. Hou, L.-X. Dai // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 5. – P. 1344–1348.
194. Modular Synthesis of Cyclic Peptidomimetics Inspired by γ -Turns / S. K. Ramanathan, J. Keeler, H.-L. Lee et al. // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 6. – P. 1059–1062.
195. *Касьян Л. И.* Напряжённость и реакционная способность эпоксиноборнатов (3-окса-трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октанов) / Л. И. Касьян // *Журн. орган. химии.* – 1999. – Т. 35, вып. 5. – С. 661–690.
196. *Rayner C. M.* Lewis Acid Induced Rearrangement of 1-Hetero-2,3-Epoxides. Synthesis, Reactivity and Synthetic Applications of Homochiral Thiiranium and Aziridinium Ion Intermediates / C. M. Rayner // *Synlett.* – 1997. – № 1. – P. 11–21.
197. General Syntheses of Optically Active α -Trifluoromethylated Amines via Ring-Opening Reactions of N-Benzyl-2-trifluoromethylaziridine / T. Katagiri, M. Takahashi, Y. Fujiwara et al. // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64, № 20. – P. 7323–7329.
198. *Chuang T.-H.* Applications of Aziridinium Ions. Selective Syntheses of β -Aryl- α,β -diamino Esters / T.-H. Chuang, K. B. Sharpless // *Org. Lett.* – 1999. – Vol. 1, № 9. – P. 1435–1437.
199. *Ince J.* Novel ring opening reactions of methyleneaziridines / J. Ince, M. Shipman, D. S. Ennis // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38, № 33. – P. 5887–5890.
200. LiClO_4 -Catalyzed Ring-Opening of Aziridines with Aromatic Amines / J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, B. Jyothirmmai, M. S. R. Murty // *Synlett.* – 2002. – № 1. – P. 53–56.

- 201.** *Markov V.* New ring opening reactions of N-sulfonyl aziridines / V. Markov, E. Polyakov // International Conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles", 2–7 October, 2006: abstracts. – Kharkov, 2006. – P. 92.
- 202.** *Wu J.* A highly efficient and general method for the ring-opening of aziridines with various nucleophiles in DMSO / J. Wu, X. Sun, W. Sun // *Org. Biomol. Chem.* – 2006. – Vol. 4, № 22. – P. 4231–4235.
- 203.** Stereoselective synthesis of enantiomerically pure d-threo-PDMP; manipulation of a core 2,3-diamino alcohol unit / S.-H. Shin, E. Y. Han, C. S. Park et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2000. – Vol. 11, № 16. – P. 3293–3301.
- 204.** Lithium Perchlorate Catalyzed Regioselective Ring Opening of Aziridines with Sodium Azide and Sodium Cyanide / J. S. Yadav, R. B. V. Subba, G. Parimala, R. P. Venkatram // *Synthesis*. – 2002. – № 16. – P. 2383–2386.
- 205.** Highly Efficient Regioselective Ring Opening of Aziridines to β -Haloamines in the Presence of β -Cyclodextrin in Water / N. S. Krishnaveni, K. Surendra, M. Narender et al. // *Synthesis*. – 2004. – № 4. – P. 501–502.
- 206.** *Kelley B. T.* Ring Opening of a Trisubstituted Aziridine With Amines: Regio- and Stereoselective Formation of Substituted 1,2-Diamines / B. T. Kelley, M. M. Joullie // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, № 19. – P. 4244–4247.
- 207.** Aminolysis of glycol-derived allyl epoxides and activated aziridines. Effects of the absence of coordination processes on the regio- and stereoselectivity / V. Di Bussolo, L. Checchia, M. R. Romano et al. // *Tetrahedron*. – 2010. – Vol. 66, № 3. – P. 689–697.
- 208.** *Kamal A.* Polyethylene glycol (PEG) as an efficient recyclable medium for the synthesis of β -amino sulfides / A. Kamal, D. R. Reddy, Rajendar // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 13. – P. 2261–2264.
- 209.** Syntheses of (S)- β -pyrazolylalanine and (S)-quisqualic acid from a serine-derived aziridine / C. N. Farthing, J. E. Baldwin, A. T. Russell et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37, № 29. – P. 5225–5226.
- 210.** InCl_3 -catalyzed regioselective opening of aziridines with heteroaromatics / J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, S. Abraham, G. Sabitha // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43, № 8. – P. 1565–1567.
- 211.** *Sato K.* Construction of optically pure tryptophans from serine derived aziridine-2-carboxylates / K. Sato, A. P. Kozikowski // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – Vol. 30, № 31. – P. 4073–4076.
- 212.** Synthesis of enantiopure substituted aziridines by diastereoselective N-bromocyclization and nucleophile-mediated regioselective opening / C. Agami, F. Amiot, F. Couty, L. Dechoux // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, № 30. – P. 5373–5374.
- 213.** *Lee W. K.* Highlights of the Chemistry of Enantiomerically Pure Aziridine-2-carboxylates / W. K. Lee, H.-J. Ha // *Aldrichim. Acta*. – 2003. – Vol. 36, № 2. – P. 57–63.
- 214.** *Kishore K. G. D.* Opening of N-Tosyl Aziridines with Nucleophiles Catalyzed by Phosphomolybdic Acid Supported on Silica Gel / K. G. D. Kishore, S. Baskaran // *Synlett*. – 2004. – № 10. – P. 1719–1722.
- 215.** Ring Opening of Epoxides and Aziridines with Sodium Azide using Oxone® in Aqueous Acetonitrile: A Highly Regioselective Azidolysis Reaction / G. Sabitha, R. S. Babu, M. S. K. Reddy, J. S. Yadav // *Synthesis*. – 2002. – № 15. – P. 2254–2258.
- 216.** Regioselective nucleophilic opening of epoxides and aziridines under neutral conditions in the presence of β -cyclodextrin in water / B. Srinivas, V. P. Kumar, R. Sridhar et al. // *J. Mol. Catal. A. Chem.* – 2007. – Vol. 261, № 1. – P. 1–5.
- 217.** *Fan R.-H.* Tetrabutylammonium bisulfate: a new effective catalyst for the hydrolysis of aziridines or epoxides / R.-H. Fan, X.-L. Hou // *Org. Biomol. Chem.* – 2003. – Vol. 1, № 9. – P. 1565–1567.
- 218.** Intramolecular $\text{S}_{\text{N}}2$ reaction at α -carbon of trifluoromethyl group: preparation of optically active 2-trifluoromethylaziridine / T. Katagiri, H. Ihara, M. Takahashi et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1997. – Vol. 8, № 17. – P. 2933–2937.
- 219.** Improved stereoselective synthesis of both methyl α - and β -glycosides corresponding to the amino sugar component of the E Ring of calicheamicin γ_1^1 and esperamicin A_1 / F. Badalassi, P. Crotti, L. Favero et al. // *Tetrahedron*. – 1997. – Vol. 53, № 42. – P. 14369–14380.
- 220.** N-Thioacyl 1,3-Amino Alcohols: Synthesis via Ring-Opening of Oxiranes with Thioamide Dianions and Applications as Key Intermediates Leading to Stereochemically Defined 5,6-Dihydro-4H-

1,3-oxazines and 1,3-Amino Alcohols / T. Murai, H. Sano, H. Kawai et al. // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70, № 20. – P. 8148–8153.

221. Regio- and Stereoselective Ring-Opening Reaction of Chiral Aziridines: A Facile Synthesis of Chiral β -Amino Alcohols / K. Higashiyama, M. Matsumura, H. Kojima, T. Yamauchi // *Heterocycles.* – 2009. – Vol. 78, № 2. – P. 471–485.

222. Das B. A mild, rapid and highly regioselective ring-opening of epoxides and aziridines with acetic anhydride under solvent-free conditions using ammonium-12-molybdophosphate / B. Das, V. S. Reddy, F. Tehseen // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 38. – P. 6865–6868.

223. Matsukawa S. TTMPP: An efficient organocatalyst in the ring-opening of aziridines with silylated nucleophiles / S. Matsukawa, K. Tsukamoto // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – Vol. 7, № 18. – P. 3792–3796.

224. Davis F. A. Aziridine-2-carboxylic acid mediated asymmetric synthesis of D-erythro- and L-threo-sphingosine from a common precursor / F. A. Davis, G. V. Reddy // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37, № 25. – P. 4349–4352.

225. Paz M. M. Reaction of reductively activated mitomycin C with aqueous bicarbonate: Isolation and characterization of an oxazolidinone derivative of cis-1-hydroxy-2,7-diaminomitosene / M. M. Paz // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, № 1. – P. 31–34.

226. Efficient Syntheses of (1R,2R)- and (1S,2S)-2-Amino-1-alkyl(or aryl)-1,3-propanediols by Regioselective Ring Opening of Aziridine-2-methanols / S.-K. Choi, J.-S. Lee, J.-H. Kim, W. K. Lee // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62, № 3. – P. 743–745.

227. Choi S.-K. Preparation of Both (D)- and (L)-Serinol Derivatives from N-[(S)- α -Methylbenzyl]-aziridine-2(S)-methanol / S.-K. Choi, W.-K. Lee // *Heterocycles.* – 1998. – Vol. 48, № 9. – P. 1917–1921.

228. Wu J. DABCO: An Efficient Organocatalyst in the Ring-Opening Reactions of Aziridines with Amines or Thiols / J. Wu, X. Sun, Y. Li // *Eur. J. Org. Chem.* – 2005. – № 20. – P. 4271–4275.

229. Luo Z.-B. Enantioselective desymmetrization of meso-N-sulfonylaziridines with thiols / Z.-B. Luo, X.-L. Hou, L.-X. Dai // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2007. – Vol. 18, № 4. – P. 443–446.

230. Yadav J. S. Indium Trihalide Mediated Regioselective Ring Opening of Aziridines: A Facile Synthesis of 2-Haloamines / J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. M. Kumar // *Synlett.* – 2001. – № 9. – P. 1417–1418.

231. N-Heterocyclic carbene: a highly efficient catalyst in the reactions of aziridines with silylated nucleophiles / J. Wu, X. Sun, S. Ye, W. Sun // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 28. – P. 4813–4816.

232. Righi G. 2,3-Bifunctionalized Aziridines: Regioselective MgBr₂-Mediated Opening Under “Chelation Controlled” Conditions / G. Righi, S. Catullo // *Synth. Commun.* – 2004. – Vol. 34, № 1. – P. 85–97.

233. Righi G. Regioselective opening of 3-Substituted N-Ethoxycarbonyl aziridine-2-carboxylates with metal halides toward the preparation of α and β -amino acids / G. Righi, R. D'Achille, C. Bonini // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37, № 38. – P. 6893–6896.

234. Kim B. C. Highly diastereoselective reduction of enantiomerically pure aziridino ketones / B. C. Kim, W. K. Lee // *Tetrahedron.* – 1996. – Vol. 52, № 37. – P. 12117–12124.

235. Davis F. A. Aziridine 2-carboxylate ester mediated asymmetric synthesis of α -alkyl β -amino acids / F. A. Davis, G. V. Reddy, C.-H. Liang // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38, № 29. – P. 5139–5142.

236. Molander G. A. Reduction of 2-acylaziridines by samarium(II) iodide. An efficient and regioselective route to β -amino carbonyl compounds / G. A. Molander, P. J. Stengel // *Tetrahedron.* – 1997. – Vol. 53, № 26. – P. 8887–8912.

237. Molander G. A. Reduction of 2-Acy laziridines by Samarium(II) Iodide. An Efficient and Regioselective Route to β -Amino Ketones and Esters / G. A. Molander, P. J. Stengel // *J. Org. Chem.* – 1995. – Vol. 60, № 21. – P. 6660–6661.

238. Hwang G.-I. Efficient Synthesis of Ephedra Alkaloid Analogues Using an Enantiomerically Pure N-[(R)-(+)- α -Methylbenzyl]aziridine-2-carboxaldehyde / G.-I. Hwang, J.-H. Chung, W. K. Lee // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 61, № 18. – P. 6183–6188.

239. Lim Y. Regiospecific reductive ring cleavage of N-substituted aziridine-2-carboxylates and an aziridine-2-methanol via catalytic hydrogenation using Pd as a catalyst / Y. Lim, W. K. Lee // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol. 36, № 46. – P. 8431–8434.

240. Gage J. R. (S)-4-(phenylmethyl)-2-oxazolidinone / J. R. Gage, D. A. Evans // *Org. Synth.* – 1990. – № 68. – P. 77–82.
241. Asymmetric recognition and sequential ring opening of 2-substituted-N-nosylaziridines with (DHQD)2AQN and TMSNu / S. Minakata, Y. Murakami, M. Satake et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – Vol. 7, № 4. – P. 641–643.
242. Unsaturated 1,2-amino alcohols and ethers from aziridines and organolithiums / D. M. Hodgson, B. Štefane, T. J. Miles, J. Witherington // *Chem. Commun.* – 2004. – № 19. – P. 2234–2235.
243. Müller P. Desymmetrization of N-Sulfonated Aziridines by Alkylolithium Reagents in the Presence of Chiral Ligands / P. Müller, D. Riegert, G. Bernardinelli // *Helv. Chim. Acta.* – 2004. – Vol. 87, № 1. – P. 227–239.
244. Sugihara Y. Aza-pinacol rearrangement: acid-catalyzed rearrangement of aziridines to imines / Y. Sugihara, S. Iimura, J. Nakayama // *Chem. Commun.* – 2002. – № 2. – P. 134–135.
245. Åhman J. Studies on the homodienyl-[1,5]-hydrogen shift in vinylaziridines / J. Åhman, P. Somfai // *Tetrahedron.* – 1999. – Vol. 55, № 38. – P. 11595–11600.
246. Aelterman W. A Convenient Synthesis of 3,3-Dichloroazetidines, a New Class of Azetidines / W. Aelterman, N. De Kimpe, J.-P. Declercq // *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 63, № 1. – P. 6–11.
247. Reactions of Alkyl Azidoformates with Norbornylene / O. E. Edwards, J. W. Elder, M. Lesage, R. W. Retallack // *Can. J. Chem.* – 1975. – Vol. 53, № 7. – P. 1019–1029.
248. Ghorai M. K. Copper(II) triflate promoted cycloaddition of α -alkyl or aryl substituted N-tosylaziridines with nitriles: a highly efficient synthesis of substituted imidazolines / M. K. Ghorai, K. Ghosh, K. Das // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 30. – P. 5399–5403.
249. 1,3-Dipolar cycloaddition of azomethine ylides generated from aziridines in supercritical carbon dioxide / P. J. S. Gomes, C. M. Nunes, A. A. C. C. Pais et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 31. – P. 5475–5479.
250. Панькова А. С. N-Фталимидоазиридины в синтезе гетероциклов / А. С. Панькова, М. А. Кузнецов // *Всеросс. конф. по орган. химии, 25–30 октября 2009 г. : Тез. докл.* – Москва, 2009. – С. 335.
251. White J. D. Regioselective Ring Expansion of 3,3-Dimethylaziridin-2-carboxylate and a Photochemical Entry to the Penem Nucleus / J. D. White, T. Furuta // *Heterocycles.* – 2009. – Vol. 79, № 1. – P. 347–352.
252. Asymmetric Synthesis of 2H-Azirine 2-Carboxylate Esters / F. A. Davis, H. Liu, C.-H. Liang et al. // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64, № 24. – P. 8929–8935.
253. Atkinson R. S. Desilylative elimination of the quinazolinone ring from 1-(4-oxoquinazolin-3-yl)-2-silylaziridines; preparation of an N-H aziridine in high enantiomeric excess by in situ nucleophilic addition to the derived azirine / R. S. Atkinson, M. P. Coogan, I. S. T. Lochrie // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1997. – № 6. – P. 897–900.
254. Davis F. A. Asymmetric synthesis of aziridine 2-phosphonates and azirinyll phosphonates from enantiopure sulfinimines / F. A. Davis, W. McCoull // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40, № 2. – P. 249–252.
255. Convenient synthesis of optically active 2H-azirine-2-carboxylic esters by Swern oxidation of aziridine-2-carboxylic esters / L. Gentilucci, Y. Grijsen, L. Thijs, B. Zwanenburg // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol. 36, № 26. – P. 4665–4668.
256. Khumtaveeporn K. Transition Metal Mediated Carbonylative Ring Expansion of Heterocyclic Compounds / K. Khumtaveeporn, H. Alper // *Acc. Chem. Res.* – 1995. – Vol. 28, № 10. – P. 414–422.
257. Carbonylation of Silylated Hydroxymethyl Aziridines to β -Lactams / P. Davoli, I. Moretti, F. Prati, H. Alper // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64, № 2. – P. 518–521.
258. Ley S. V. A new route to functionalised π -allyltricarboxyliron lactam complexes from aziridines and their use in stereoselective synthesis and oxidative conversion to β -lactams / S. V. Ley, B. Middleton // *Chem. Commun.* – 1998. – № 18. – P. 1995–1996.
259. Fragmentation patterns in the gas-phase pyrolysis of some bi- and tri-cyclic sulfolanones related to the 8-thiabicyclo[4.3.0]non-3-ene 8,8-dioxide ring system / R. A. Aitken, J. I. G. Cadogan, I. Gosney, S. F. Newlands // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1994. – № 16. – P. 2301–2308.
260. Cycloaddition Of Dibenzoxazepinium Ylides To C60 Fullerene / A. S. Konev, P. P. Petrovskii, S. I. Selivanov et al. // *International Conference “Main Trends of Chemistry at the Beginning of XXI Century”*, 21–24 April, 2009 : abstracts. – S.-Petersburg, 2009. – P. 384.

- 261.** Reactivity of allenates towards aziridines: synthesis of functionalized methylenepyrrolidines and pyrroles / F. M. R. Laia, A. L. Cardoso, A. M. Beja et al. // *Tetrahedron*. – 2010. – Vol. 66, № 46. – P. 8815–8822.
- 262.** Stereoselective Cycloaddition of Dibenzoxazepinium Ylides to Acetylenes and Fullerene C60. Conformational Behavior of 3-Aryldibenzo[b,f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine Systems / A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov, P. P. Petrovskii et al. // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75, № 15. – P. 5211–5215.
- 263.** Tether-Mediated Stereocontrol in Intramolecular Azomethine Ylide Cycloadditions / P. P. Garner, P. B. Cox, S. J. Klippenstein et al. // *J. Org. Chem.* – 1994. – Vol. 59, № 22. – P. 6510–6511.
- 264.** Ungureanu I. Phenylaziridine as a Masked 1,3 Dipole in Reactions with Nonactivated Alkenes / I. Ungureanu, P. Klotz, A. Mann // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2000. – Vol. 39, № 24. – P. 4615–4617.
- 265.** Intramolecular cyclization reactions of aziridines with π -nucleophiles / S. C. Bergmeier, S. J. Katz, J. Huang et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol. 45, № 26. – P. 5011–5014.
- 266.** Löfström C. M. G. BF_3 -induced rearrangement of aziridinocyclopropanes derived from 2-phenylsulfonyl-1,3-dienes. A new approach to the tropane alkaloid skeleton / C. M. G. Löfström, J.-E. Bäckvall // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37, № 19. – P. 3371–3374.
- 267.** Sisko J. A convenient in situ procedure for effecting inter- and intramolecular Diels-Alder reactions of N-sulfonyl imines / J. Sisko, S. M. Weinreb // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – Vol. 30, № 23. – P. 3037–3040.
- 268.** Selective One-Step Synthesis of Enantiopure cis-2,5-Disubstituted Pyrrolidines or cis-3,6-Disubstituted Piperidines from the (2R,2'R) (1,2-ethanediyl) Bis-aziridine / S. Fort, I. McCort, A. Duréault, J.-C. Depezay // *Synlett.* – 1997. – № 11. – P. 1235–1236.
- 269.** Fitremann J. Regioselective Cyanide Ring Opening of C_2 Symmetric Bis-Aziridines by Cyanide / J. Fitremann, A. Duréault, J.-C. Depezay // *Synlett.* – 1995. – № 3. – P. 235–236.
- 270.** Fitremann J. 2,5-disubstituted pyrrolidines from D-mannitol-derived bis-aziridines / J. Fitremann, A. Duréault, J.-C. Depezay // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – Vol. 35, № 8. – P. 1201–1204.
- 271.** Pohlhaus P. D. Lewis Acid-Promoted Carbon-Carbon Bond Cleavage of Aziridines: Divergent Cycloaddition Pathways of the Derived Ylides / P. D. Pohlhaus, R. K. Bowman, J. S. Johnson // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – Vol. 126, № 8. – P. 2294–2295.
- 272.** Vogel C. The Aza-Wittig Rearrangement / C. Vogel // *Synthesis*. – 1997. – № 5. – P. 497–505.
- 273.** Total Synthesis of (+)-Monomarine I and (+)-Indolizidine 195B by an Aza-[2,3]-Wittig Rearrangement of a Vinylaziridine / P. Somfai, T. Jarevång, U. M. Lindström, A. Svensson // *Acta Chem. Scand.* – 1997. – № 51. – P. 1024–1029.
- 274.** Lindström U. M. A Highly Stereoselective Aza-[3,3]-Claisen Rearrangement of Vinylaziridines as a Novel Entry to Seven-Membered Lactams / U. M. Lindström, P. Somfai // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – Vol. 119, № 35. – P. 8385–8386.
- 275.** Total Synthesis of Natural tert-Alkylamino Hydroxy Carboxylic Acids / S. H. Kang, S. Y. Kang, H.-S. Lee, A. J. Buglass // *Chem. Rev.* – 2005. – Vol. 105, № 12. – P. 4537–4558.
- 276.** Chemoselective Deprotection of Cyclic N,O-Aminals Using Catalytic Bismuth(III) Bromide in Acetonitrile / X. Cong, F. Hu, K.-G. Liu et al. // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70, № 11. – P. 4514–4516.
- 277.** Enantioselective Allyltitanation. Synthesis of (–)-Slaframine / J. Cossy, C. Willis, V. Bellosta, L. Saint-Jalmes // *Synthesis*. – 2002. – № 7. – P. 951–957.
- 278.** Lu P. Recent developments in regioselective ring opening of aziridines / P. Lu // *Tetrahedron*. – 2010. – Vol. 66, № 14. – P. 2549–2560.
- 279.** Phototransformations of C-Benzoylaziridines. Dipolarophilic Trapping of Photogenerated Azomethine Ylides / D. Ramaiah, M. Muneer, K. R. Gopidas et al. // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 61, № 13. – P. 4240–4246.
- 280.** Berlin S. Radical Carbonylation/Reductive Cyclization for the Construction of Tetrahydrofuran-3-ones and Pyrrolidin-3-ones / S. Berlin, C. Ericsson, L. Engman // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, № 22. – P. 8386–8396.

- 281.** *Baumann T.* Aziridines; 65. Acyclic and Cyclic γ -Amidopropanephosphonic Esters by Amidoethylation of Horner Reagents with Activated Aziridines / T. Baumann, B. Buchholz, H. Stamm // *Synthesis*. – 1995. – № 1. – P. 44–46.
- 282.** *Stamm H.* Synthesis of the first alpha-ylidene-gamma-amidobutyronitriles / H. Stamm, T. Baumann // *Pharmazie*. – 1997. – № 52. – P. 441–443.
- 283.** *Ghorai M. K.* Lewis Acid Catalyzed Highly Stereoselective Domino-Ring-Opening Cyclization of Activated Aziridines with Enolates: Synthesis of Functionalized Chiral γ -Lactams / M. K. Ghorai, D. P. Tiwari // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75, № 18. – P. 6173–6181.
- 284.** *Sakakibara K.* Ring-opening reaction of Bus- and SES-protected aziridines using lithiated dithianes / K. Sakakibara, K. Nozaki // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – Vol. 7, № 3. – P. 502–507.
- 285.** Expedite Protocol for Construction of Chiral Regioselectively N-Protected Monosubstituted Piperazine, 1,4-Diazepane, and 1,4-Diazocane Building Blocks / F. Crestey, M. Witt, J. W. Jaroszewski, H. Franzyk // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74, № 15. – P. 5652–5655.
- 286.** A Novel Synthesis of 5-Functionalized Oxazolidin-2-ones from Enantiomerically Pure 2-Substituted N-[(R)-(+)- α -Methylbenzyl]aziridines / T. B. Sim, S. H. Kang, K. S. Lee et al. // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, № 1. – P. 104–108.
- 287.** *Prasad B. A. B.* Synthesis of substituted imidazolines via [3+2]-cycloaddition of aziridines with nitriles / B. A. B. Prasad, G. Pandey, V. K. Singh // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol. 45, № 6. – P. 1137–1141.
- 288.** *Wu J.* Sc(OTf)₃-Catalyzed [3+2]-cycloaddition of aziridines with nitriles under solvent-free conditions / J. Wu, X. Sun, H.-G. Xia // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 10. – P. 1509–1512.
- 289.** *Tascedda P.* Electrosynthesis of cyclic carbamates from aziridines and carbon dioxide / P. Tascedda, E. Duñach // *Chem. Commun.* – 2000. – № 6. – P. 449–450.
- 290.** *Chaturvedi D.* Versatile Use of Carbon Dioxide in the Synthesis of Carbamates / D. Chaturvedi, S. Ray // *Monatsh. Chem. Chem. Month.* – 2006. – Vol. 137, № 2. – P. 127–145.
- 291.** *Mall T.* Friedel-Crafts-Reaktion einiger N-Acylaziridine: Oxazoline als Zwischenstufen / T. Mall, B. Buchholz, H. Stamm // *Archiv der Pharmazie*. – 1994. – Vol. 327, № 6. – P. 377–380.
- 292.** Ring expansion of N-acyl aziridine-2-imides to oxazoline-4-imides, useful precursors of pure β -Hydroxy α -aminoacids / G. Cardillo, L. Gentilucci, A. Tolomelli, C. Tomasini // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38, № 39. – P. 6953–6956.
- 293.** *Cardillo G.* Synthesis of optically pure threonine-containing dipeptides by regio- and stereo-controlled ring expansion of aziridine-2-imide derivatives / G. Cardillo, L. Gentilucci, A. Tolomelli // *Chem. Commun.* – 1999. – № 2. – P. 167–168.
- 294.** *Cardillo G.* Dipeptides containing D-serine or D-isoserine from the same (R)-aziridine-2-imide by a simple reversal of the synthetic procedure / G. Cardillo, L. Gentilucci, A. Tolomelli // *Tetrahedron*. – 1999. – Vol. 55, № 52. – P. 15151–15158.
- 295.** *Lucarini S.* Synthesis of Oligomers of trans-(4S,5R)-4-Carboxybenzyl 5-Methyl Oxazolidin-2-one: An Approach to New Foldamers / S. Lucarini, C. Tomasini // *J. Org. Chem.* – 2001. – Vol. 66, № 3. – P. 727–732.
- 296.** *Griesbeck A. G.* Oxazole–Carbonyl photocycloadditions: selectivity pattern and synthetic route to erythro α -amino, β -hydroxy ketones / A. G. Griesbeck, M. Fiege, J. Lex // *Chem. Commun.* – 2000. – № 7. – P. 589–590.
- 297.** “Orthogonal” Lewis Acids: Catalyzed Ring Opening and Rearrangement of Acylaziridines / D. Ferraris, W. J. Drury III, C. Cox, T. Lectka // *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 63, № 14. – P. 4568–4569.
- 298.** Chemical and Spectroscopic Studies Related to the Lewis Acidity of Lithium Perchlorate in Diethyl Ether / G. Springer, C. Elam, A. Edwards et al. // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64, № 7. – P. 2202–2210.
- 299.** *Moran-Ramallal R.* Regioselective and Stereospecific Synthesis of Enantiopure 1,3-Oxazolidin-2-ones by Intramolecular Ring Opening of 2-(Boc-aminomethyl)aziridines. Preparation of the Antibiotic Linezolid / R. Moran-Ramallal, R. Liz, V. Gotor // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10, № 10. – P. 1935–1938.
- 300.** Synthesis of (5R,10S,11R)-(+)-10,11-dihydro-5-methyl-5H-dibenzo[a,d]-cyclohepten-5,10-imin-11-ol: a hydroxylated metabolite of MK-0801 / R. D. Larsen, P. Davis, E. G. Corley et al. // *J. Org. Chem.* – 1990. – Vol. 55, № 1. – P. 299–304.
- 301.** *Acar E. A.* Aminocyclopentitols from N-Alkylpyridinium Salts: A photochemical approach / E. A. Acar, F. Glarner, U. Burger // *Helv. Chim. Acta*. – 1998. – Vol. 81, № 5. – P. 1095–1104.

302. *Tomasini C.* Novel Synthesis of 4-Carboxymethyl 5-Alkyl/Aryl Oxazolidin-2-ones by Rearrangement of 2-Carboxymethyl 3-Alkyl/Aryl N-tert-Butoxycarbonyl Aziridines / C. Tomasini, A. Vecchione // *Org. Lett.* – 1999. – Vol. 1, № 13. – P. 2153–2156.

303. *Bergmeier S. C.* Synthesis of Vicinal Amino Alcohols via a Tandem Acylnitrene Aziridination–Aziridine Ring Opening / S. C. Bergmeier, D. M. Stanchina // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62, № 13. – P. 4449–4456.

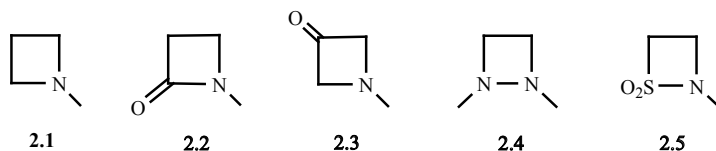
304. N-Tosylaziridine, a new substrate for chemical fixation of carbon dioxide via ring expansion reaction under atmospheric pressure / A. Sudo, Y. Morioka, F. Sanda, T. Endo // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol. 45, № 7. – P. 1363–1365.

305. *Miller A. W.* (Salen)chromium(III)/DMAP: An Efficient Catalyst System for the Selective Synthesis of 5-Substituted Oxazolidinones from Carbon Dioxide and Aziridines / A. W. Miller, S. B. T. Nguyen // *Org. Lett.* – 2004. – Vol. 6, № 14. – P. 2301–2304.

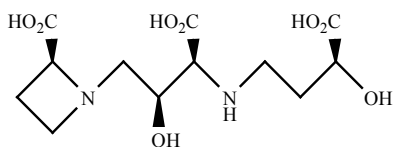
306. Influence of Lewis Acids on the Regioselectivity of N-Boc-Aziridine-2-carboxylate Microwave-Assisted Rearrangement / G. Cardillo, L. Gentilucci, M. Gianotti, A. Tolomelli // *Synlett.* – 2000. – № 9. – P. 1309–1311.

*Doctoribus atque poetis omnia licent***Раздел 2****АЗЕТИДИНЫ. МЕТОДЫ СИНТЕЗА, РЕАКЦИИ,
БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ****2.1. ХАРАКТЕРИСТИКА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

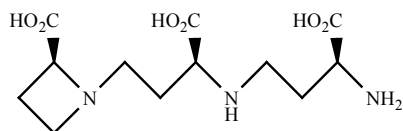
На фоне многочисленных работ в области пяти- и шестичленных азот-содержащих гетероциклов, а в последние годы – активного исследования азиридиновых систем, азетидины занимали достаточно скромное место [1]. Однако в последние десятилетия положение существенно изменилось благодаря открытию разнообразных природных соединений этой группы, широкому использованию замещенных азетидинов в качестве лигандов для проведения каталитических реакций, а также хиральных предшественников в синтезах биологически активных соединений. Одновременно с азетидинами (2.1) тщательно изучают 2- и 3-азетидиноны (2.2, 2.3); последние часто рассматривают как негидролизуемые изостеры β -лактамов [2]. В данную группу входят также азотсодержащие гетероциклические системы (2.4, 2.5) [3–6].



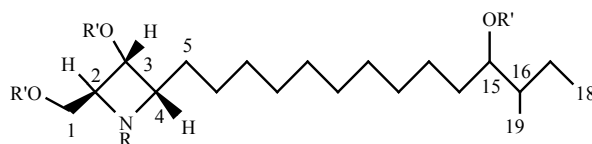
В [2] описаны группы природных соединений, содержащих азетидиновый фрагмент, а также приведены синтетические подходы к получению этих соединений. Известны представители кислот (2.6, 2.7), а также пенарезидины А и В (2.8, 2.9, R, R' = H, Ac). Последние выделены из морских водорослей (1991 г.) [8]; изучение их структуры проведено с использованием двумерных спектров ЯМР. Производные азетидина входят в состав пептидиполюксинов [2].



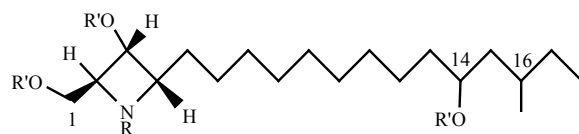
2.6



2.7

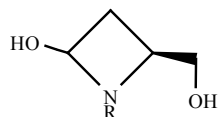


2.8

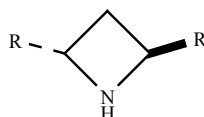


2.9

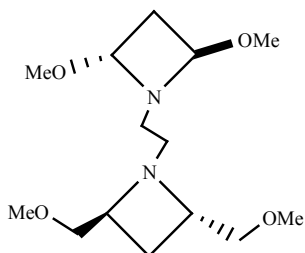
Азетидины (**2.10**, **2.11**, R = Me, Et, Pr, Bn, **2.12**, **2.13**) являются высококачественными лигандами для проведения катализируемых металлами реакций или хиральными предшественниками сложных органических соединений.



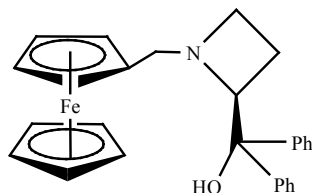
2.10



2.11

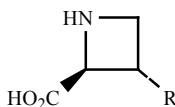


2.12

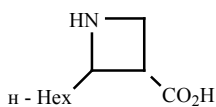


2.13

Известны лиганды (**2.14**, R = Me, Et, *i*-Pr, *n*-Bu, **2.15**) на основе аминокислот, содержащих азетидиновый фрагмент [9]. Эти структуры нашли применение в реакциях кетонов с ароматическими альдегидами. Соединение (**2.16**) является также регулятором роста растений.



2.14

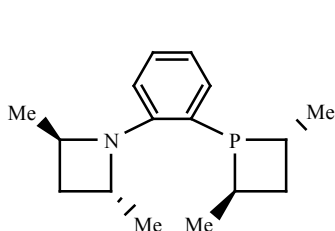


2.15

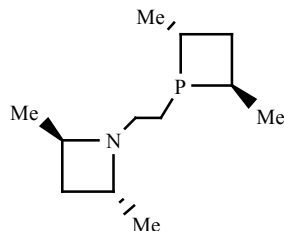


(S)-2.16

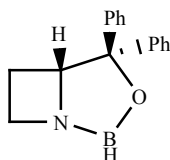
Гетеробидентатные лиганды (**2.17**, **2.18**) включают фосфетановый и азетидиновый циклы [6].



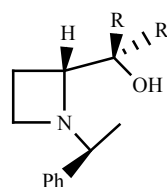
2.17



2.18



2.19



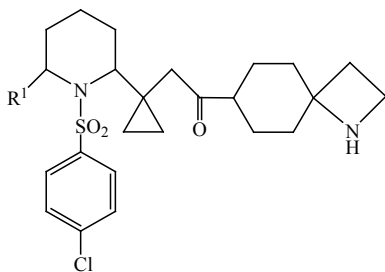
2.20

Оксазоборолидин (**2.19**) обнаружил исключительную активность и энантиоселективность при восстановлении прохиральных кетонов бораном [2; 10]. Лиганд

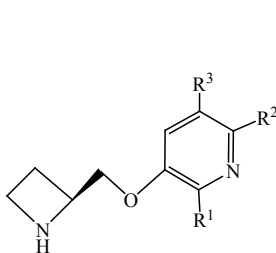
(**2.20**, R = Me, Ph, 2-нафтил, 1-гептил) катализирует совместно с BBr_3 реакцию диенового синтеза [6].

Наиболее важная область применения азетидинсодержащих соединений – разработка новых лекарственных средств на их основе. В обзорных [11; 12] и других работах отражено разнообразие видов биологической активности соединений этой группы.

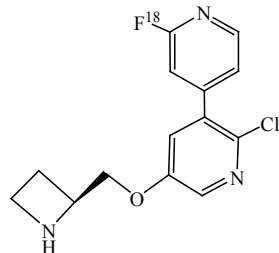
Прежде всего, азетидины используют для лечения расстройств центральной нервной системы (ЦНС), включающих болезни Альцгеймера, Паркинсона, болевые синдромы, шизофрению, депрессии, связанные с участием никотинацетилхолинового рецептора (nAChRs) [13]. Для лечения болезни Альцгеймера разработаны ингибиторы γ -секретазы (**2.21**, $\text{R}^1 = \text{Et}$, *i*-Pr). Для позитронэмиссионной томографии (ПЭТ) при исследовании болезней ЦНС разработаны $\alpha_4\beta_2$ -субтипы селективных фторсодержащих лигандов с атомами ^{18}F (**2.22**, $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}, \text{F}, \text{I}$; **2.23**) [13].



2.21

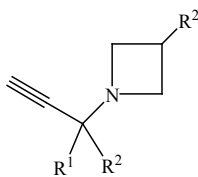


2.22

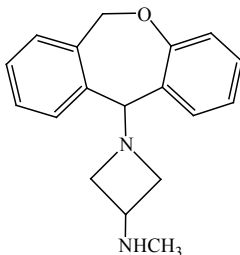


2.23

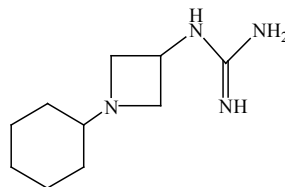
Различные 3-карбамоилзамещенные азетидины (**2.24**, $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^1\text{-R}^1 = (\text{CH}_2)_5$, $\text{R}^2 = \text{OCONHalk}$) обнаружили транквилизирующую активность. Установлено, что (3-сугилазетидин-1-ил)карбоксамиды определены как кандидаты для лечения ишемии и других расстройств ЦНС. Трициклический азетидин (**2.25**) и его производные обладают антихолинергической активностью.



2.24

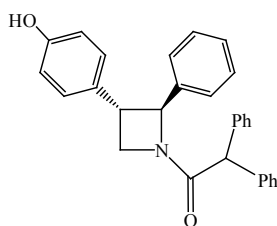


2.25

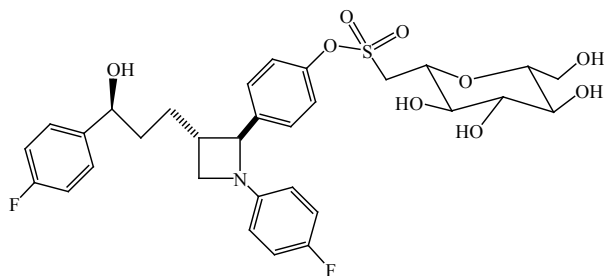


2.26

1-Циклогексил-3-гуанидиноазетидин (**2.26**) обнаружил антигипертензивную активность. Соединения (**2.27**, **2.28**) ингибируют абсорбцию холестерина и используются как кардиоваскулярные агенты [14–16].

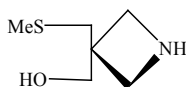


2.27

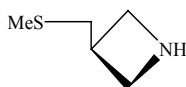


2.28

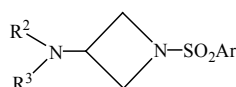
В работе [17] предложено использовать азетидины (**2.29**, **2.30**) для синтеза новой группы противораковых агентов.



2.29



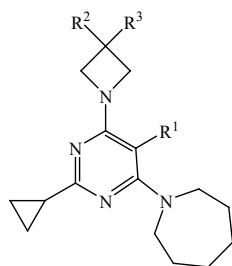
2.30



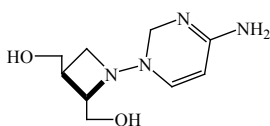
2.31

В качестве антибактериальных средств использованы соединения группы (**2.31**, $R^2, R^3 = \text{CH}_2\text{Ph}, \text{Ph}, t\text{-Bu}, \text{Ar}$) [18; 19]. На основе 3-аминоазетидинов получены соответствующие фторхинолоны, среди которых найдены соединения антибактериального действия, аналоги используемых в клинической практике фторхинолонов (левофлоксацина, цiproфлоксацина и др.).

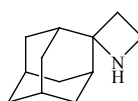
Соединения (**2.32**, $R^1 = \text{Me}, \text{H}, R^2, R^3 = \text{Me}, \text{OH}, \text{Br}, \text{CN}, \text{F}, \text{OMe}$) проявили противовоспалительную активность в качестве антагонистов PDE4-ингибиторов [20].



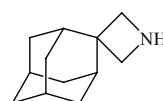
2.32



2.33



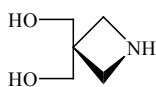
2.34a



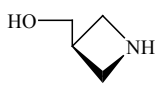
2.34b

Антивирусная активность обнаружена у [(2'*S*, 3'*S*)-бис(гидрокси-метил)азетидин-1-ил]пиримидиновых нуклеозидов (**2.33**) – аналогов оксетаноцина (**2.32**) [21]; она характерна также для биоактивных адамантан-спирогетероциклов (**2.34 a, б**) [22].

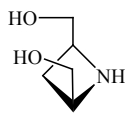
Подведены предварительные итоги использования соединений (**2.35 a–д**) в качестве предшественников ингибиторов *N*-рибозилгидролазы и фосфорилазы [23; 24].



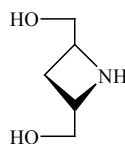
2.35a



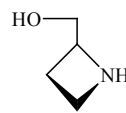
2.35b



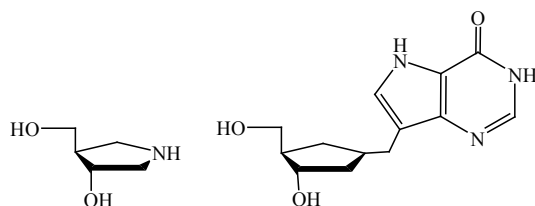
2.35в



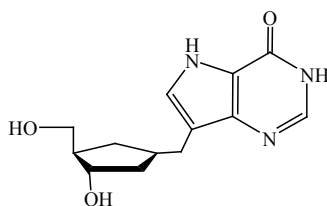
2.35г



2.35д



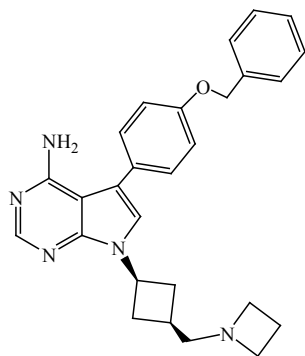
2.36



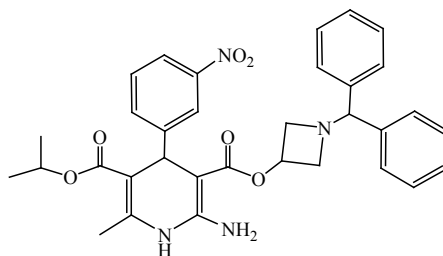
2.37

Эти соединения являются аналогами замещенного пирролидина (**2.36**) – предшественника ингибитора пиринонуклеозидофосфорилазы (**2.37**).

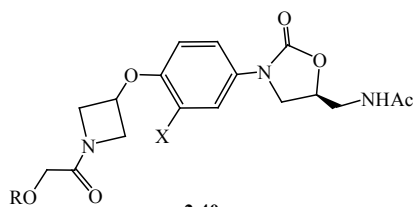
В работе [25] описан синтез и изучено действие антидиабетического средства IGF-IR (**2.38**), выпущенного в клиническую практику швейцарской фирмой «Novartis».



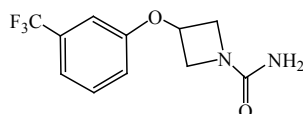
2.38



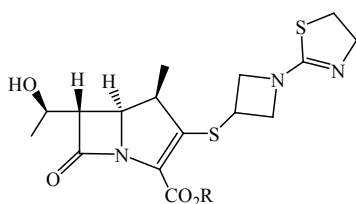
2.39



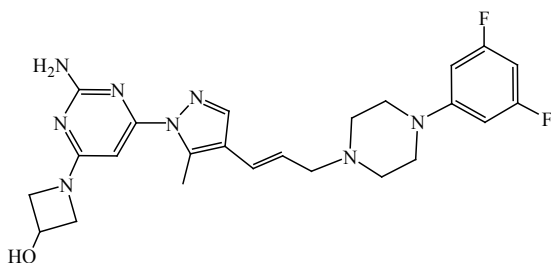
2.40



2.41



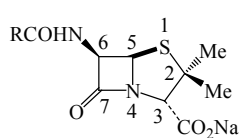
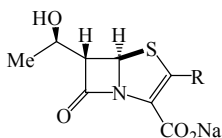
2.42



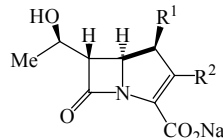
2.43

Азельнидипин (**2.39**) известен как антигипертензивное средство [26], а азетидин (**2.40**, R = H, CH₂Ph) – как фармацевтический интермедиат, используемый в синтезе антиэпилептика дезинамида (**2.41**) [11; 27]. Разработаны антибиотики тебиленом LJC11,036 (**2.42**, R = H) [28], тебиленом пивоксил L-084 (**2.42**, R = CH₂OCOC(CH₃)₃) и онколитик D83-7676 (**2.43**) [11].

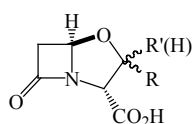
В последние десятилетия обращено особое внимание на создание биологически активных соединений, включающих фрагмент азетидин-2-она [2; 29–35]. К ним относятся пенициллины (пенамы), пенемы, карбапенемы, оксапенамы, цефалоспорины [36].

Пенициллины
(Пенамы)

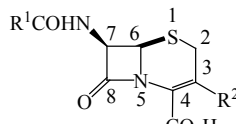
Пенемы



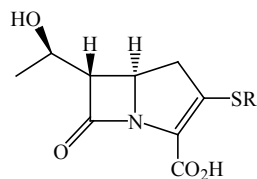
Карбапенемы



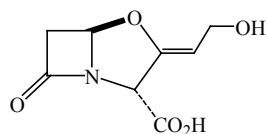
Оксапенамы

Цефалоспорины
(Цефемы)

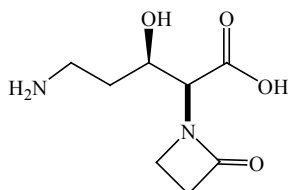
Среди соединений этой группы – антибиотик карбепенем (**2.44**), клавиламовая (**2.45**) и (2*S*,3*R*)-проклаваминовая кислота (**2.46**), ингибитор абсорбции холестерина 58053 (**2.47**).



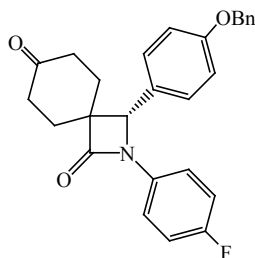
2.44



2.45

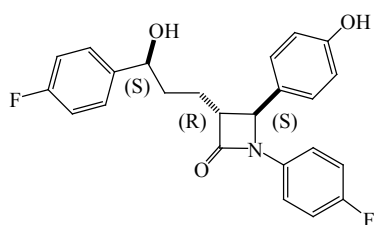


2.46

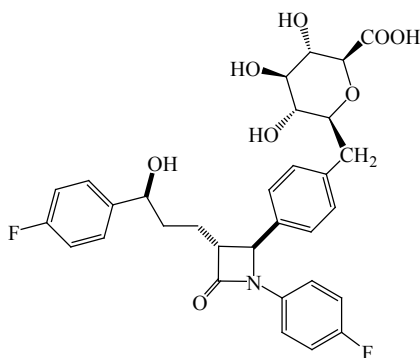


2.47

История разработки этой группы соединений описана в работах [14; 15]. Один из первых ингибиторов АСАТ (ацилкоэнзим А холестеролацил-трансфераза) получен в 1994 г. [16]. Последующая оптимизация структуры привела к созданию обширной группы антибиотиков и, наконец, к разработке известного средства эзетимиба (**2.48**) в оптически активной форме.

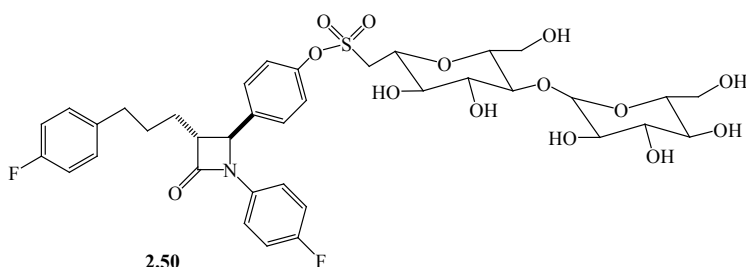


2.48



2.49

Обзор [37] посвящен этому антибиотику и другим ингибиторам холестерина, а обзор [38] – анализу синтетических возможностей азетидин-2-она как синтона при конструировании сотен биологически активных соединений, среди которых особо отмечены глюкурониды (**2.49**) и сульфонилированные производные углеводов (**2.50**).



2.50

В работе [39] описан синтез производных β -лактамов со структурой функционализированных пролинов, в [40] – соединений, включающих фрагменты морфолина, пиперазина и его гомологов. Синтезированы селенсодержащие бициклические β -лактамы [36] и тиокарбонилсодержащие аналоги описанных соединений [41].

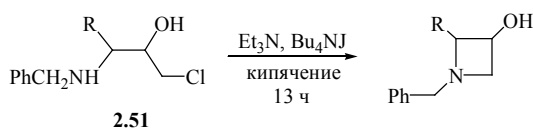
2.2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА АЗЕТИДИНОВ

2.2.1. Азетидины из аминоспиртов

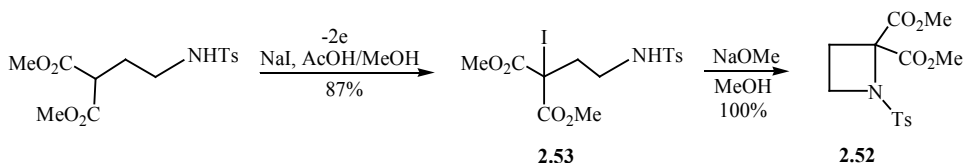
Основным способом получения триметилениминов ранее считалось отщепление галогеноводорода от первичных γ -галогеналкиламинов. Замыкание цикла достигалось при перегонке смеси бромамина с 33–50 % раствором едкого кали, при этом в качестве промежуточных продуктов использовались аминоспирты [1].

Изучение превращений бромалкиламинов позволило установить зависимости скоростей образования циклических аминов от величины цикла. Оказалось, что азетидиновый цикл образуется намного медленнее, чем азиридиновый, который является несравненно более напряженным. Замедление связывают с уменьшением статистической частоты взаимных приближений реагирующих групп с ростом цепи в молекуле субстрата.

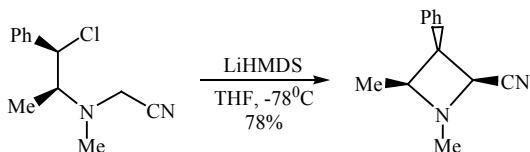
Запатентован способ синтеза 1-замещенных азетидин-3-олов из хлораминов (**2.51**, R = H, Alk, Ar) [42].



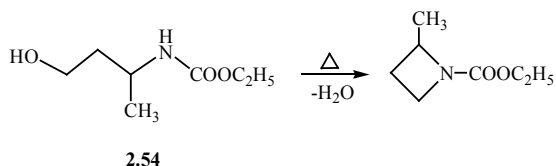
В [2] упомянута возможность синтеза азетидина (**2.52**) электрохимическим методом с участием йодсодержащего интермедиата (**2.53**).



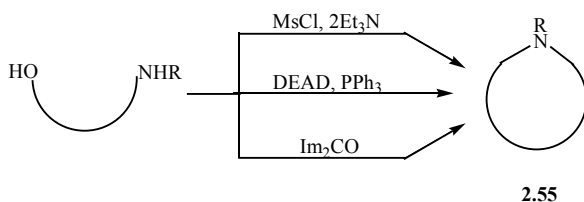
В обзоре [43] представлена обширная группа азетидинов, синтезированных по схеме:



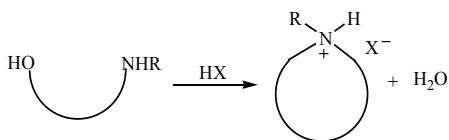
Одним из первых примеров использования аминоспиртов в синтезе азетидинов явился пиролиз этилового эфира *N*-(1-метил-3-оксипропил)-карбаминовой кислоты (**2.54**) (1944 г.) [1].



В последние десятилетия трансформацию аминоспиртов рассматривают как наиболее перспективный метод получения азетидинов. Использованию 1,3-аминоалкоголей в качестве базовых субстратов благоприятствует достаточно высокая доступность соединений этой группы благодаря реакции Манниха [44; 45]. Варианты синтеза азетидинов (**2.55**) связывают с формированием наиболее предпочтительных уходящих групп, возникающих при взаимодействии аминоспиртов с мезил-, тозилхлоридами и их аналогами, трифенилфосфином в условиях реакции Мицунобу, *N,N'*-карбонилдиимидазолом [44].

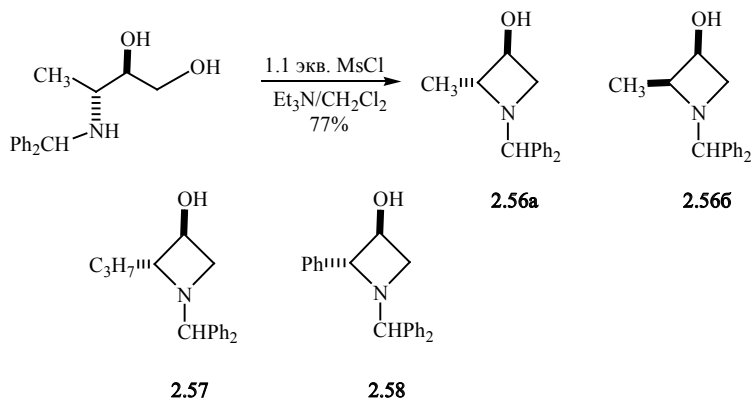


Аминоспирты активируются также действием сильных минеральных кислот (таких как бромистоводородная кислота), которые приводят к образованию азетидиниевых солей.

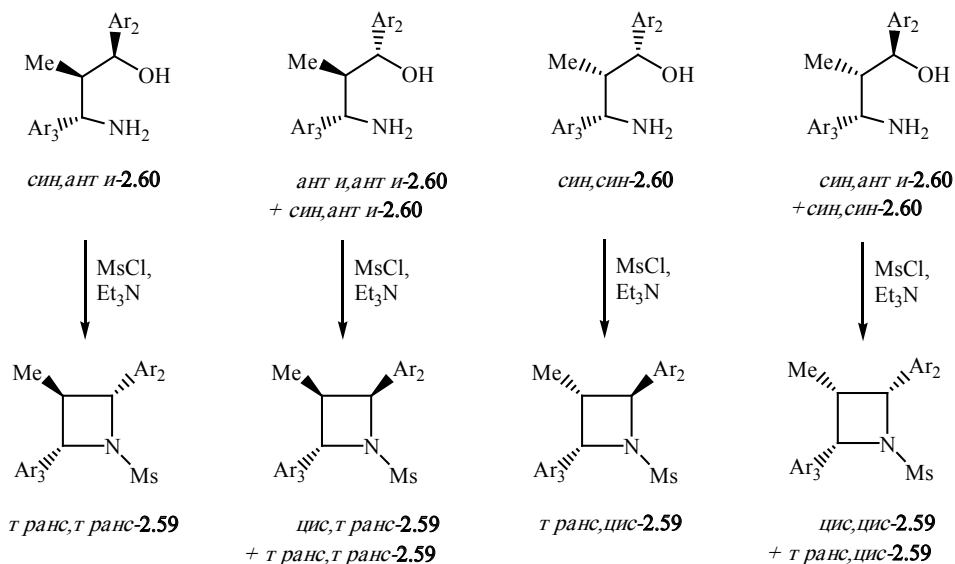


Согласно первой из упомянутых выше схем было получено множество азетидинов [46–49].

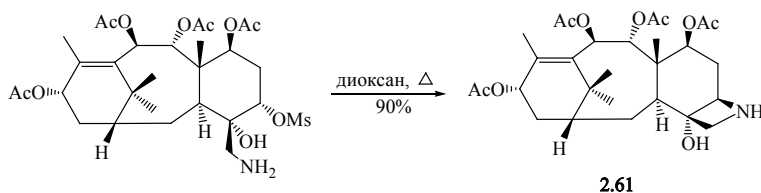
В [46] описан энантиоспецифический синтез 3-азетидинолов (**2.56 а, б–2.58**) и изомерных азиридинов; для получения последних предложены удобные условия.



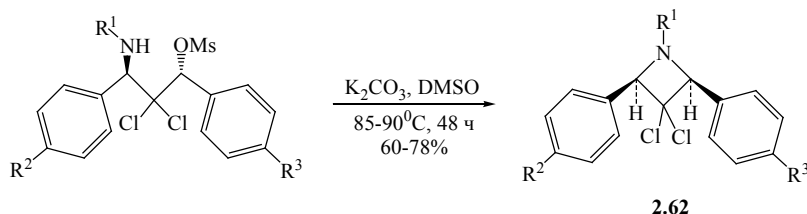
В работах [47–49] удалось осуществить синтез четырех возможных стереоизомерных азетидинов (**2.59**) из аминокислот (**2.60**) и продемонстрировать изменение конфигурации атома углерода, связанного с гидроксильной группой.



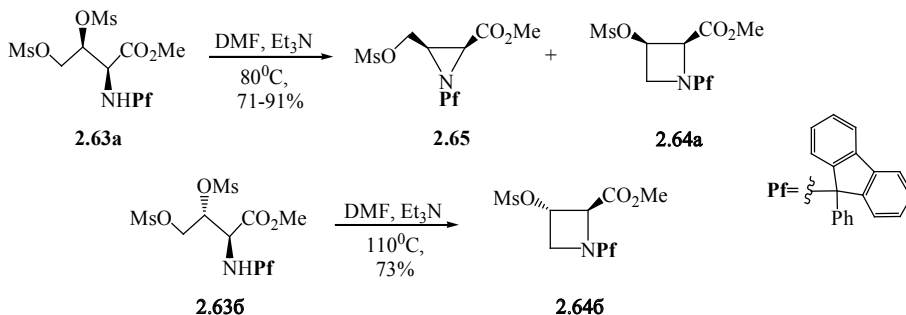
В работе [50] был обсужден синтез азетидинового изомера (**2.61**) известного таксана – 1-деокси-2-дibenзолокси-4-деацетилбаккатина.



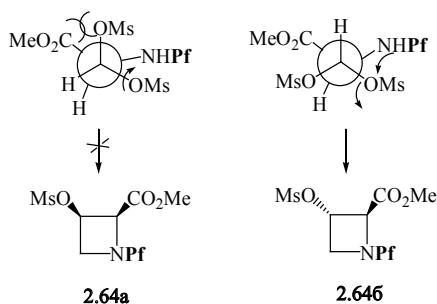
Новый класс азетидинов (**2.62**, R¹ = Et, *i*-Pr, R² = H, Cl, R³ = H, Me) получен согласно приведенной ниже схеме [51]. Отметим сохранение дихлорметильной группы в условиях реакции.



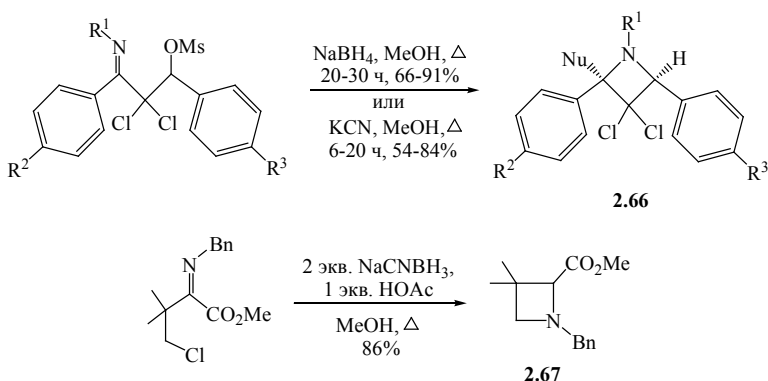
При получении важных интермедиатов в синтезе митомициноидов [2; 52] обнаружено одновременное образование азиридинов и азетидинов (4 : 1) на основе соединений (**2.63 а, б**). Соединение (**2.63 б**) превращается в *транс*-дизамещенный азетидин (**2.64 б**).



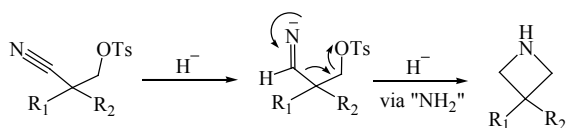
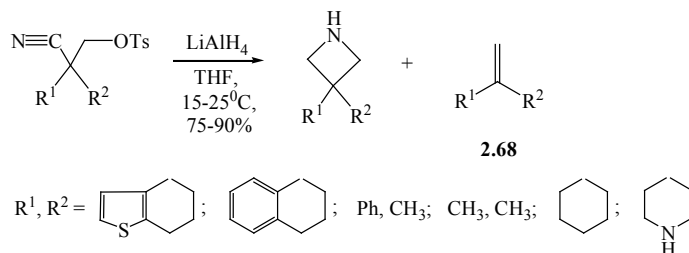
Авторы считают, что образование азиридина (**2.65**) является результатом неблагоприятных стерических взаимодействий в переходном состоянии реакции димезилата.



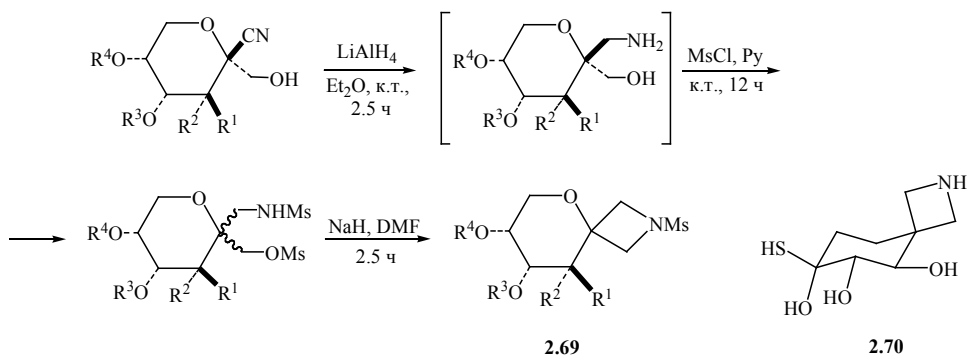
Принципиально важным развитием этого метода представляется совмещение гетероциклизации с введением amino- или гидроксильных групп. В ряде случаев аминогруппы получают восстановлением азотсодержащих заместителей. Таким путем получены азетидины (**2.66**, $R^1, R^2, R^3 = \text{Alk, Bn, Ar, Nu} = \text{OMe, CN}$) [51], а также структура (**2.67**) [53; 54].



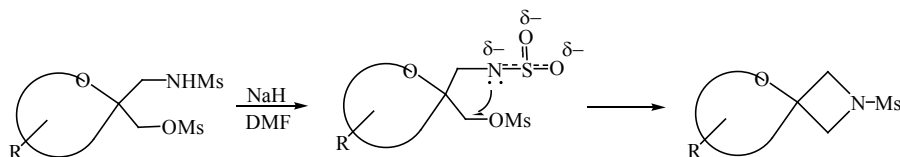
В качестве трансформируемой группы изучена нитрильная [55]; содержание соединения (**2.68**) составляет от 0 до 25 %.



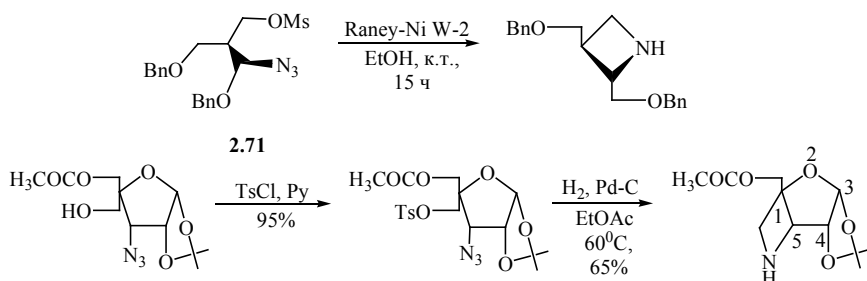
Защита второго нуклеофильного центра аминаоалкоголя приводит к получению *N*-защищенных азетидинов (**2.69**, $R^1, R^2 = \text{H, OBn, R}^3, R^4 = \text{H, Bn, CMe}_2$) [56].



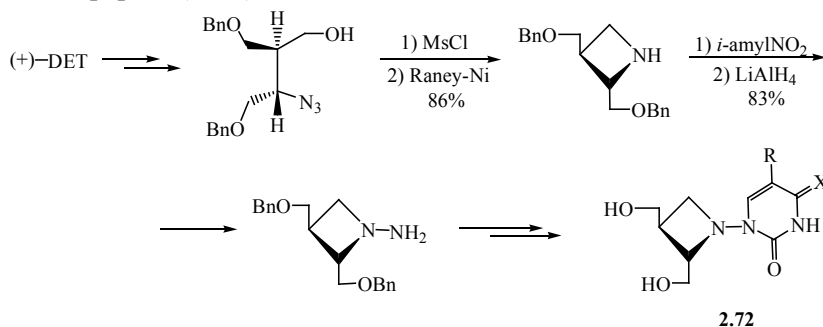
Методом ЯМР установлена предпочтительная конформация одного из сульфгидрилазетидинов (**2.70**). Ниже представлен механизм циклизации:



В [21; 57] описано получение азетидинов, совмещенное с восстановлением азидных групп азидоалкоголя (**2.71**).



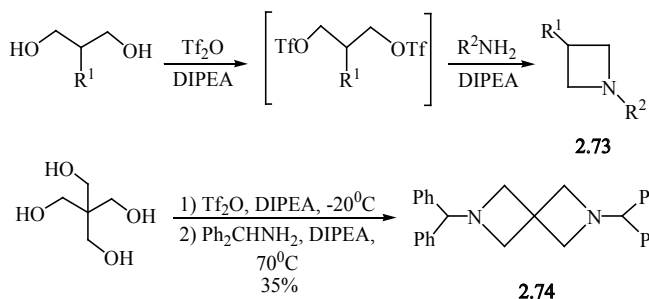
Некоторые бис(гидроксиметил)азетидин-1-ил-пиримидиновые нуклеозиды (**2.72**, R = H, Me, X = O, NH), аналоги оксетаноцина, были синтезированы на основе (+)-диэтилтартрата (DET) [2; 21].



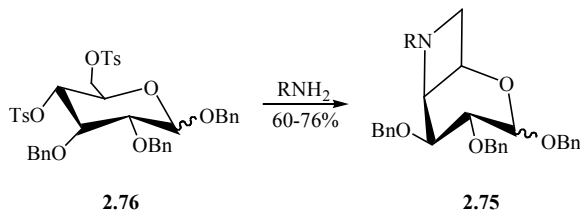
Наряду с генерированием аминогруппы, предворяющим гетероциклизацию, разработан дополнительный вариант данного метода, включающий межмолекулярное взаимодействие субстрата с амином и последующее образование азетидина [17; 58; 59]. В качестве исходных соединений в подобных реакциях используют диолы и их производные.

Авторы [58] показали, что циклизация происходит при действии амина на субстрат, включающий два трифлатных остатка, при этом образуются соединения (**2.73**, $R^1 = H, Me, t-Bu, OBn, Ar$; $R^2 = Ph, CHPh, CH_2Ph$) и спироциклический азети-

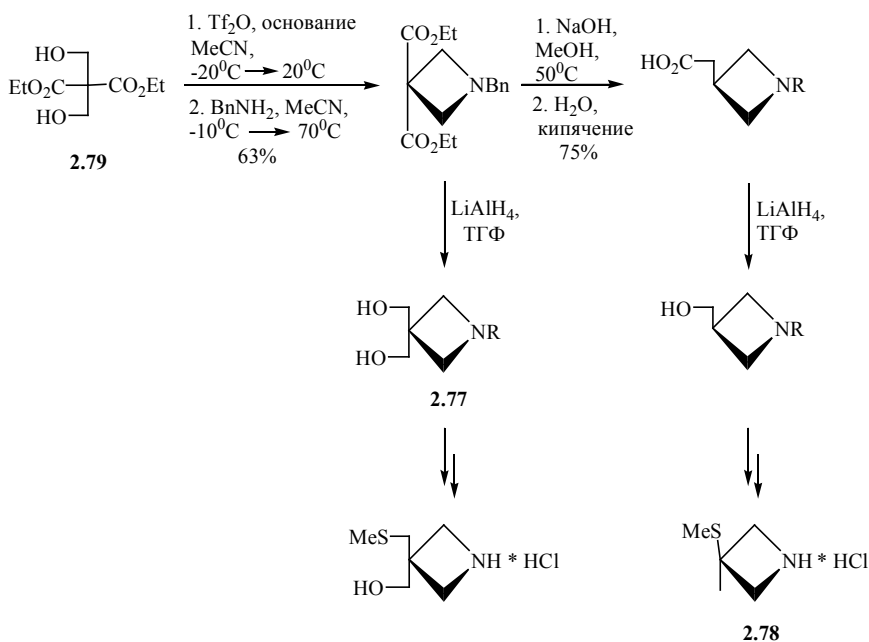
дин (2.74). Продемонстрировано преимущество этих остатков по сравнению с тозилатными уходящими группами [58].



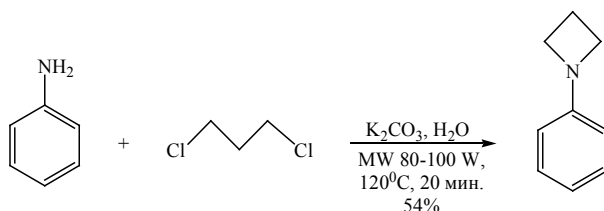
Азетидины (2.75, R = Me, Bn, *t*-Bu) получены также действием первичных аминов на 4,6-дитозилаты глюкопиранозида (2.76) [52; 59].



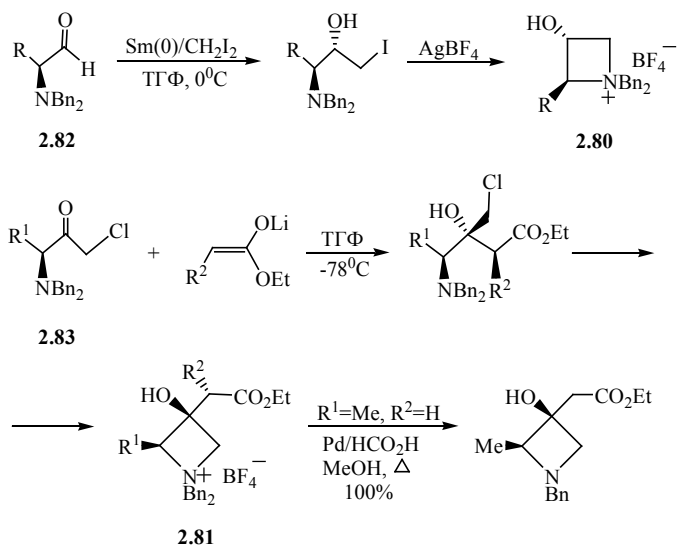
В [17] описан синтез потенциально биологически активных соединений (2.77, 2.78) на основе диола (2.79).



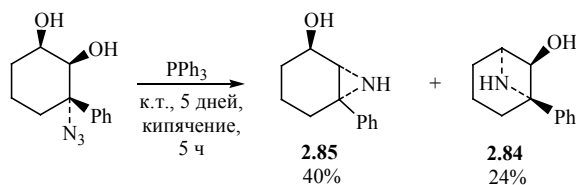
Своеобразной альтернативой этому методу является взаимодействие амина с диалогенидом в условиях микроволнового облучения [2].



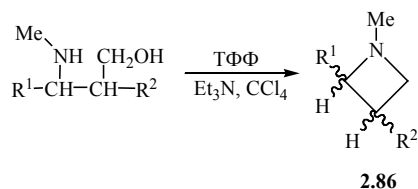
Энантимерно однородные азетидины (**2.80**, R = Me, *t*-Bu, Bn; **2.81**, R¹, R² = Me, *i*-Bu, Bn) получены на основе аминокarbонильных соединений [2]. Химическая трансформация субстратов (**2.82**, **2.83**) включает получение amino-алкоголей в качестве интермедиатов, гетероциклизация которых осуществляется при участии галогенидных уходящих групп (I, Cl).



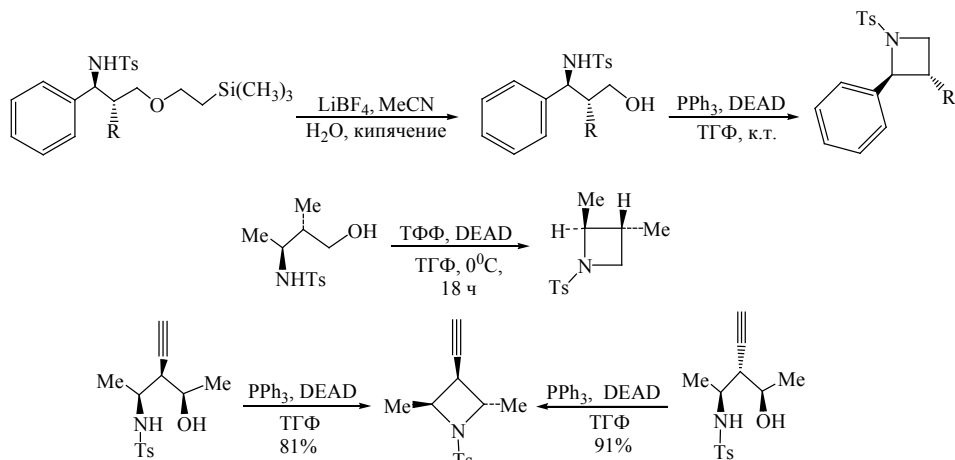
Вторую группу превращений amino-алкоголей включает их взаимодействие с трифенилфосфином (ТФФ) [9; 44; 60–63]. В работе [60] этот метод привел к образованию смеси азетидина (**2.84**) с азиридином (**2.85**).



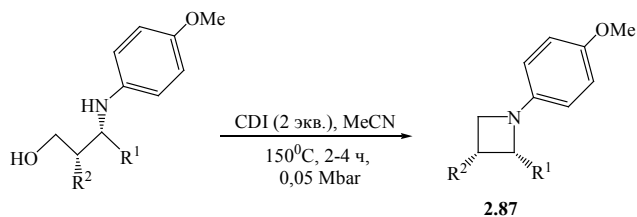
Недавно разработаны методики аналогичных превращений с помощью ТФФ в присутствии тетрагалогенидов углерода [44]. Индивидуальный продукт (**2.86**) был получен при использовании системы, включающей Et_3N и CCl_4 [61].



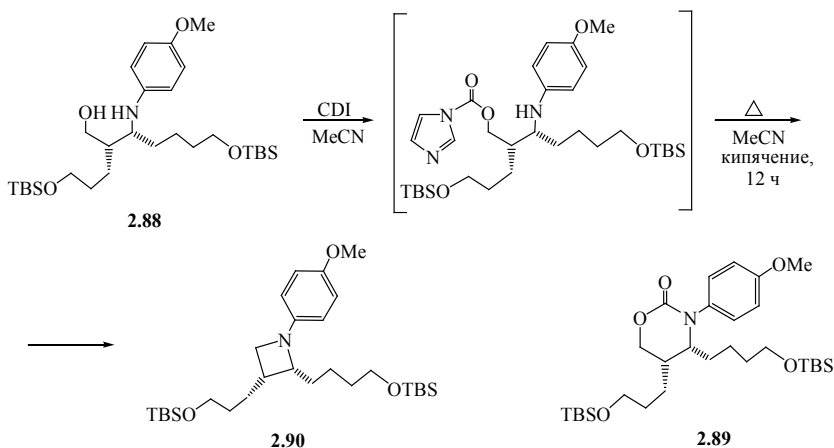
Наиболее успешно процесс протекает в условиях реакции Мицунобу, с участием PPh_3 и диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты (DEAD). Присутствие в структуре соединения подвижного атома водорода, а также благоприятное расположение функциональных групп друг относительно друга делает возможным осуществление внутримолекулярной дегидратации [9; 62; 63].



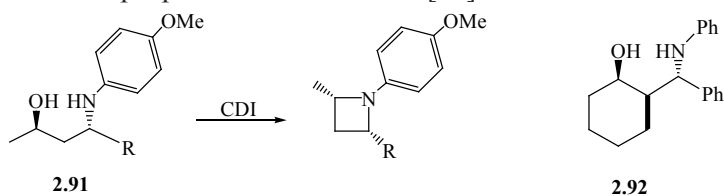
Известным методом гетероциклизации аминокспиртов является воздействие 1,1'-карбонилдиимидзола (CDI) [2; 44; 45]. Условия получения энантиомерно однородных *цис*-азетидинов (**2.87**, $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Me, Et, Pr, Ph, (CH}_2)_2\text{OAc, (CH}_2)_2\text{OTBS}$ и др.) приведены в [44].



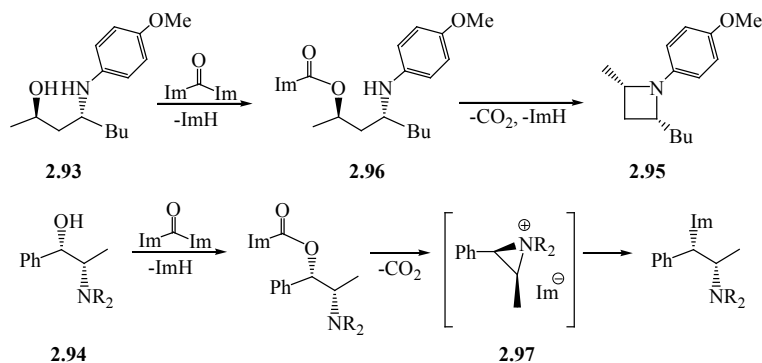
Авторы этой работы ожидали превращение аминокспирта (**2.88**) в циклический карбамат (**2.89**) в соответствии с данными работ [64; 65], однако кипячение соединения в ацетонитриле привело к азетидину (**2.90**) без следов соединения (**2.89**).



Изучены перспективы синтеза 2,4-дизамещенных азетидинов. В отличие от циклизующихся аминокспиртов (**2.91**, $\text{R} = \text{Pr}$, *втор*-гексил), соединение (**2.92**) оказалось неспособным к превращению в азетидин [44].



В работе [44] обозначены различия стереохимических особенностей образования азетидиновых и азиридиновых систем при взаимодействии CDI с 1,3- и 1,2-аминоалкоголями (**2.93**, **2.94**).

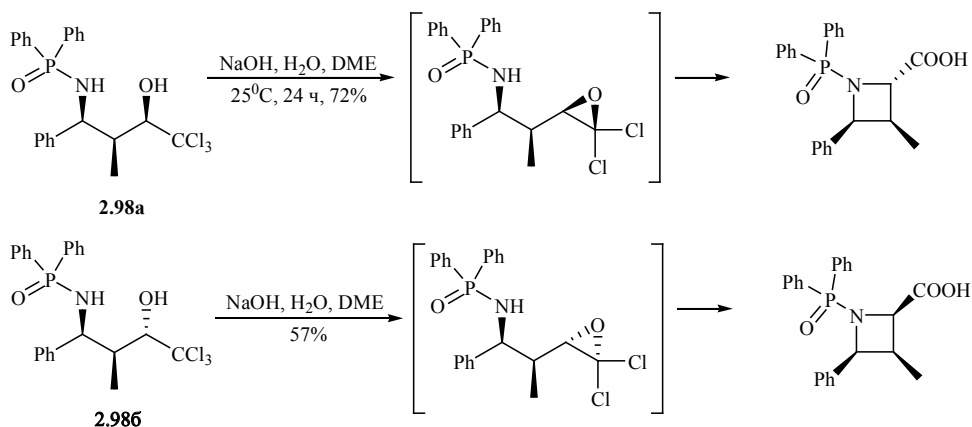


Образование азетидина (**2.95**) происходит с полной инверсией конфигурации атома углерода, связанного с кислородом. Такое стереохимическое течение реакции соответствует механизму, подобному S_N2, согласно которому формирование связи C–N и декарбоксилирование субстрата (**2.96**) происходит одновременно. Эти данные дополнены результатами [66; 67], свидетельствующими, что бензильные гидроксильные группы в соединении (**2.94**) могут быть замещены с сохранением конфигурации в результате включения имидазольного фрагмента. Этот результат объяснен за счет формирования ионной пары (**2.97**) с последующим раскрытием азиридинового иона при вторичной тыловой атаке [44].

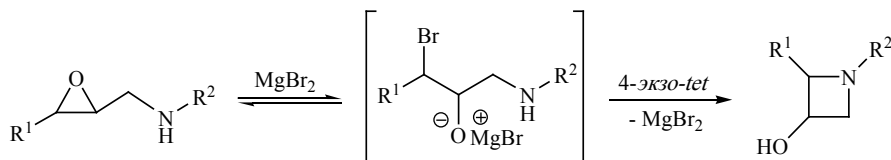
2.2.2. Получение азетидинов из эпоксидных соединений

Наряду с известными методами получения азетидинов на основе аминоалкоголей и аминоксидов [2; 7; 42; 49; 68; 69], заслуживают пристального внимания другие реакции – региоселективная индуцируемая селеном циклизация вторичных гомоаллильных аминов [70], восстановление аминокетонов и дикетонов с последующим мезилированием и аминолизом алканолов [49], циклизация 3-(аммоний)пропилсульфатов [71], а также восстановление азетидинонов [72].

Известны примеры получения и трансформации эпоксидных интермедиатов в реакциях стереоизомерных аминспиртовых субстратов (**2.98 а,б**) [73].



Описан пример, когда образование азетидинов из эпоксиаминов катализировано бромидом магния [74].



В ряде случаев реакция приводит к смеси азетидинов (**2.99 а, б**) и азиридинов (**2.100 а, б**). Для достижения максимальной регио- и стереоселективности варьировали характер и количество катализатора, подтвердив возможность направленного синтеза азетидинов (см. табл. 2.1) [74].

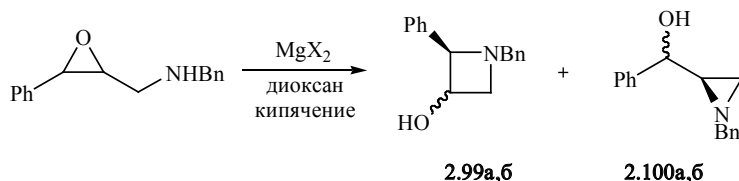
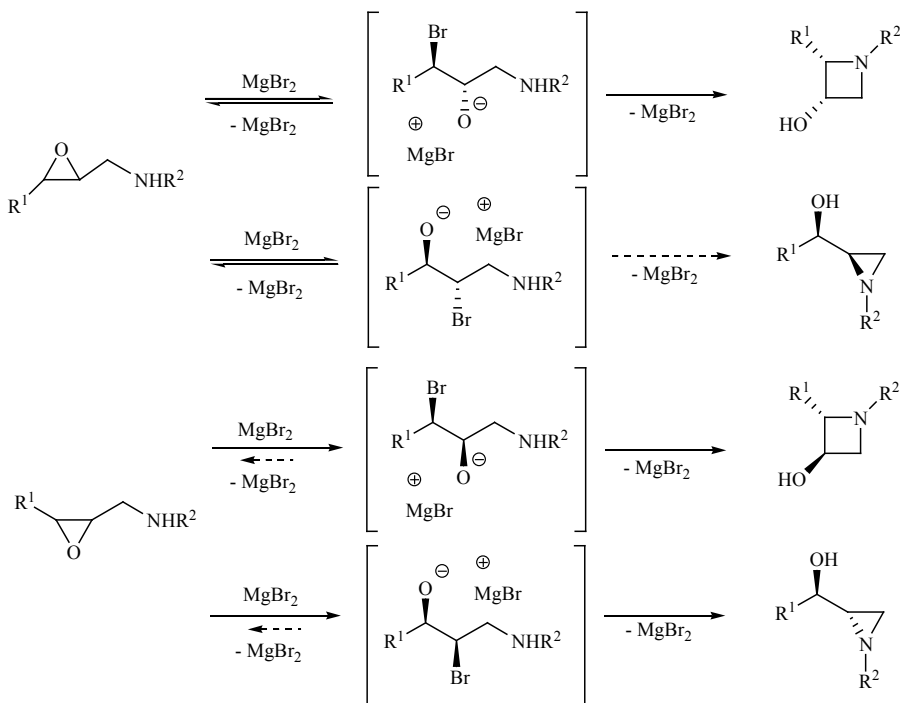


Таблица 2.1

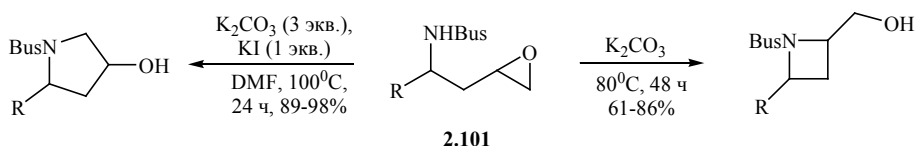
Оптимизация методики синтеза азетидинов (**2.99 а,б**).

№ п/п	MgX ₂ (моль%)	Продолжительность реакции, ч	Выход, %	Соотношение продуктов (2.99 а : 2.99 б : 2.100 а : 2.100 б)
1	MgBr ₂ -Et ₂ O (50)	5	48	88 : 4.1 : 7.1 : 0.5
2	MgBr ₂ -Et ₂ O (5)	5	69	89 : 1.9 : 8.9 : следы
3	MgBr ₂ -Et ₂ O (1)	48	60	61 : следы : 32 : 7.5
4	MgBr ₂ (5)	5	66	86 : 9.7 : 4.0 : отсутствует
5	MgI ₂ (5)	1	59	85 : 9.0 : 6.5 : отсутствует

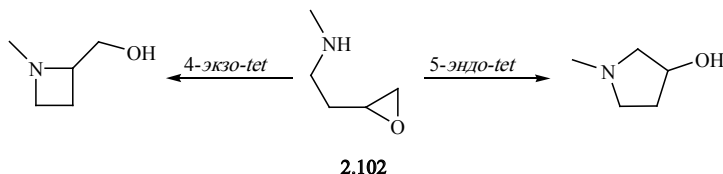
Циклизация с сохранением конфигурации – результат ее инверсии в двух последовательных стадиях процесса [74].



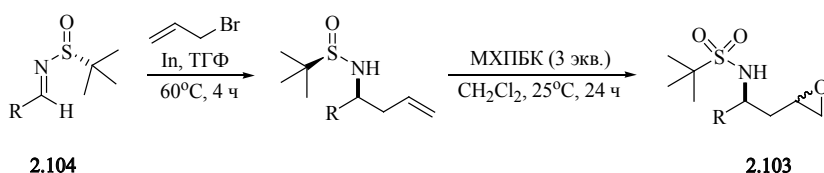
В работе [75] продемонстрирована возможность превращения эпоксидов (**2.101**, R = *i*-Pr, Ph, Ph(CH₂)₂, CH₃(CH₂)₇; Bus = SO₂Bu-*t*) в замещенные азетидины и пирролидины с высокими выходами в предложенных для этого специальных условиях.



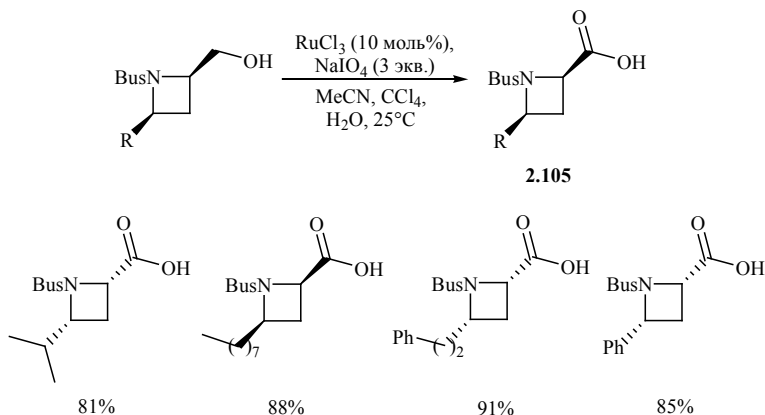
Ниже приведена схема циклизации эпоксида (2.102) [75].



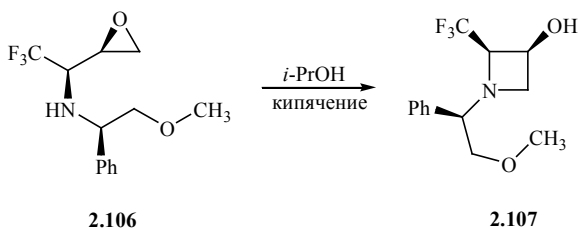
Синтез (2-аминоалкил)оксиранов (**2.103**) проведен на основе хиральных альди-минов (**2.104**).



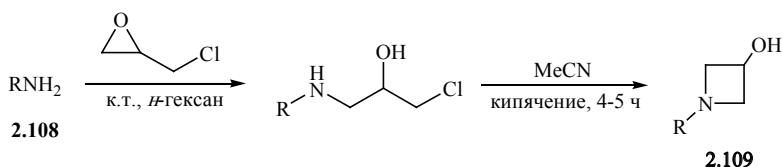
На основе стереохимически однородных эпоксидов получены энантимерно чистые азетидины; последние превращены в азетидинсодержащие карбоновые кислоты (**2.105**) [75].



Заслуживает внимания осуществление превращений типа **(2.106→2.107)** [2; 76].

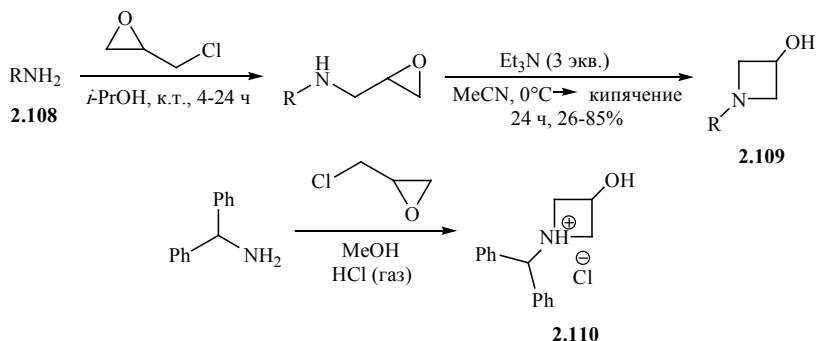


Иной подход к синтезу азетидинов включает взаимодействие первичных аминов (**2.108**) с эпихлоргидрином (Гартнер, 1966 г.) и последующее спонтанное превращение продуктов в азетидин-3-олы (**2.109**) [69; 77; 78].

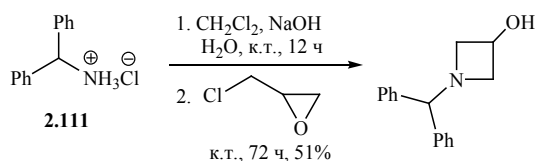


Обнаружена важная роль стерического фактора, связанного с объемом алкильной группы аминов; однако даже в реакциях *трет*-бутил- и *трет*-октил-производных выход азетидинов в первых опытах составлял 20–30 %. В [79; 80] показана возможность превращения в азетидины 1-адамантил- и 1-циклододecil-аминов, и в соли азетидиния – вторичных аминов. Первую стадию реакции (в CH_2Cl_2 , гексане, метаноле, петролейном эфире, ДМСО) рекомендовано проводить при комнатной температуре с последующим кипячением галогенгидринов в ацетонитриле [81; 82]. Оказалось, что повышению выхода азетидина способствует изоляция и очистка предшествующего интермедиата [69].

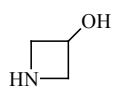
В [83] предложена удобная двухстадийная методика хемоселективного превращения аминов (**2.108**, $\text{R} = n\text{-Bu}$, $t\text{-Bu}$, $i\text{-Pr}$, HOCH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, Bn) в *N*-алкилазетидин-3-олы (**2.109**). Показательна обнаруженная ранее зависимость выхода азетидинов от объемов алкильных групп аминов ($\text{R} = n\text{-Bu}$, $t\text{-Bu}$, соответственно 40 и 85 %). Для получения производных азетидина (**2.110**) использована известная реакция эпихлоргидрина с бензгидриламином [84–86].



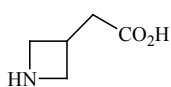
В работе [87] описано взаимодействие гидрохлорида бензгидриламина (**2.111**) с эпихлоргидрином в хлористом метиле в присутствии воды и гидроксида натрия.



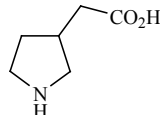
Азетидин-3-ол (**2.112**) использован для синтеза ряда важных соединений. В [88] из него получена азетидин-3-илуксусная кислота (**2.113**), которая наряду с ее аналогами (**2.114**, **2.115**) рассматривалась в качестве конформационно ограниченного аналога γ -аминомасляной кислоты (ГАМК).



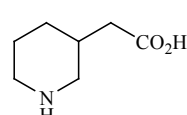
2.112



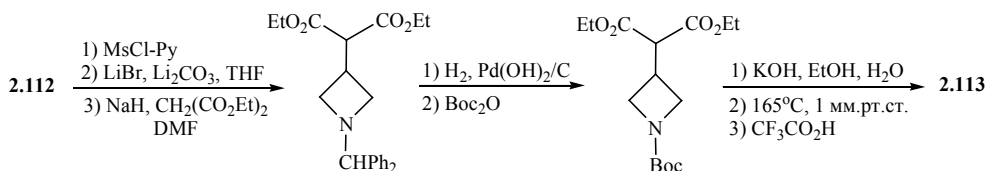
2.113



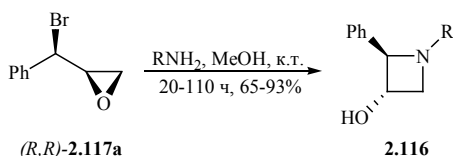
2.114



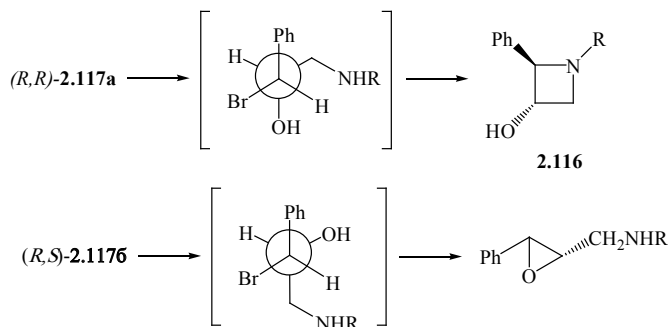
2.115



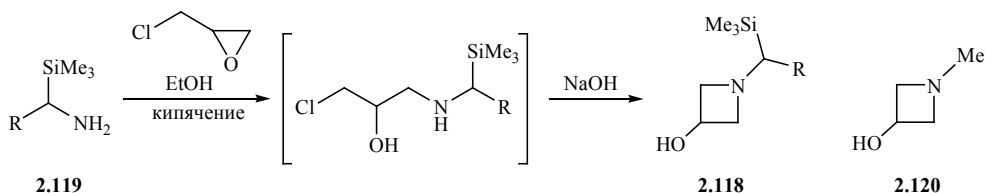
Синтез 1-алкил-3-гидрокси-2-фенилазетидинов (**2.116**, R = *n*-Pr, *i*-Pr, *t*-Bu, 4-ClC₆H₄CH₂, PhCH₂CH₂, EtOC(O)CH₂) осуществлен по приведенной ниже схеме [89]. Взаимодействие соединения [(*R,R*)-**2.117 а**] с бензиламином проводили при кипячении в метаноле.



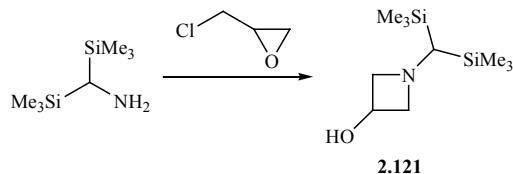
Все азетидины (**2.116**) охарактеризованы как *транс*-изомеры в отношении ориентации 3-гидроксильной и 2-фенильной группы. При использовании диастерео-изомера [(*R,S*)-**2.117 б**] в тех же условиях получены 2-аминометил-3-фенилоксираны. Различие реакционной способности структур (**2.117 а,б**) объяснены авторами с точки зрения конформационных особенностей образуемых интермедиатов [89].



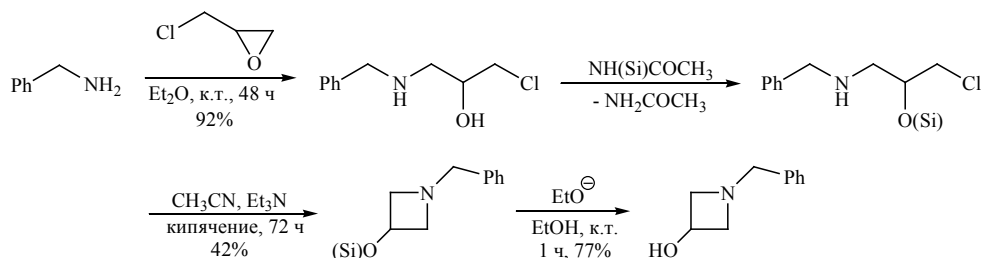
Приемлемый выход азетидинов (**2.118**, R = SiMe₃, Et, *n*-Pr, *i*-Pr) достигнут в работе [90].



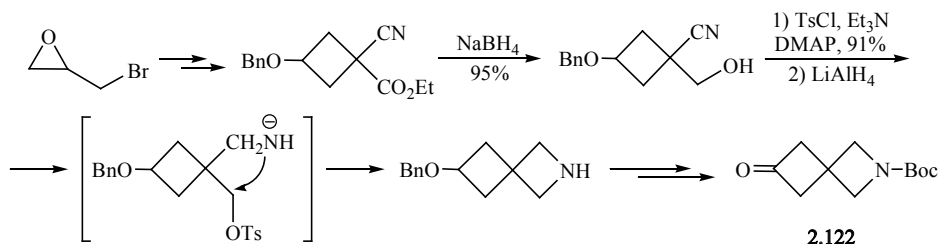
Использование метиламина вместо соединения (**2.119**) снижает выход *N*-метилазетидин-3-ола (**2.120**) до 10 %, однако последний успешно получают де-силилированием соединения (**2.121**).



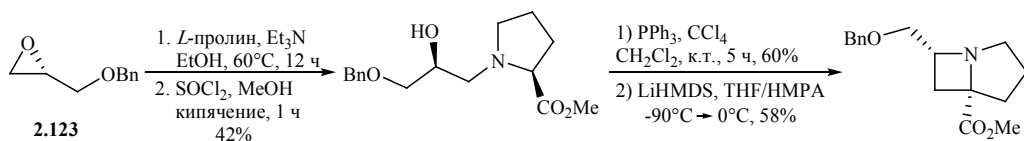
А. Катрицким с сотр. [21] предложен метод получения азетидинов на основе эпихлоргидрина, включающий промежуточное силилирование гидроксильной группы.



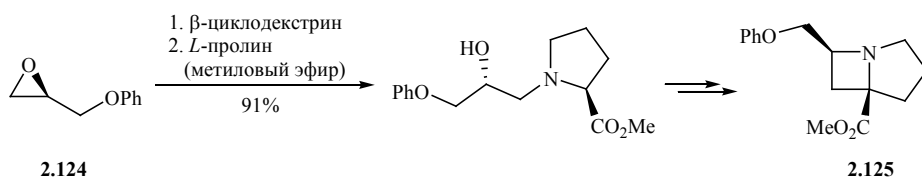
В 2009 г. описан синтез *трет*-бутил-6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата, а затем его *N*-Вос-производного (**2.122**) [91].



Предложен эффективный способ получения на основе эпоксида (**2.123**) и *L*-пролина энантиооднородных бициклических азетидинов – азабицикло[3.2.0]-гептанов [92].

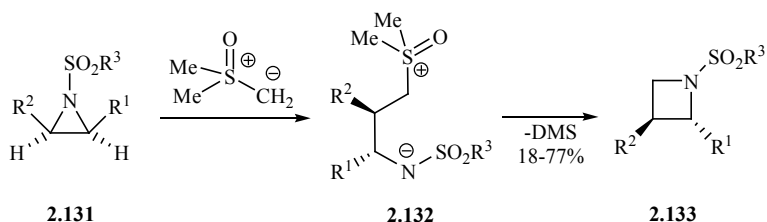


Аминолиз стереоизомерного эпоксида (**2.124**) и последующее превращение аминспирта привели к получению индивидуального энантиомера (**2.125**).

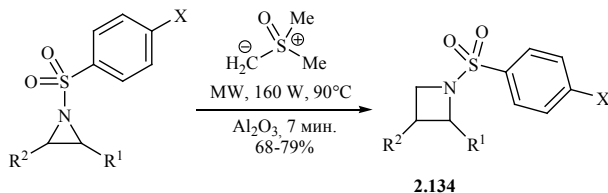


Размещение карбонильной группы по соседству с оксирановым фрагментом позволяет осуществить синтез азетидин-2-онов (**2.126**), однако в [93] показано, что наряду с ними легко образуются и другие гетероциклические системы (**2.127 а-в**, PG = 4-MeOC₆H₄, Ph₂CH, (4-MeOC₆H₄)₂CH, R = Ph, *t*-Bu, *i*-Pr, H и др.).

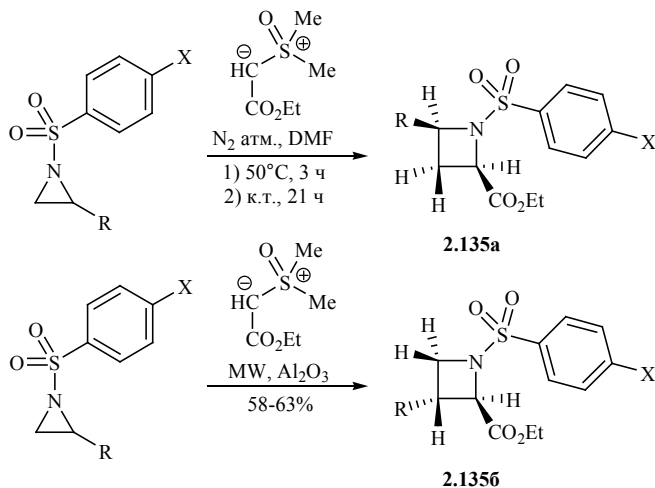
ся замыканием цикла в интермедиате (**2.132**). Отмечена высокая стереоспецифичность реакций – *цис*-азиридины превращаются в *транс*-азетидины (**2.133**), тогда как *транс*-азиридины с легкостью образуют *цис*-азетидины.



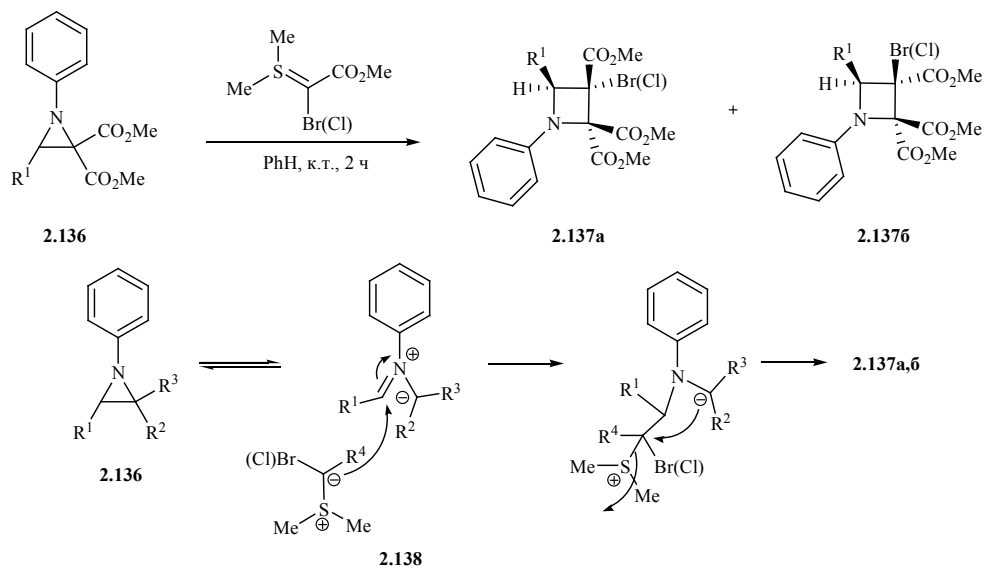
В [96] предложено использование микроволнового облучения в реакциях на оксиде алюминия в отсутствие растворителя для получения соединений (**2.134**, $R^1 = \text{Me, Ph, C}_6\text{H}_{13}$, 4-Cl(Br, Me) C_6H_4 ; $R^2 = \text{H, Ph, X = H, Me, Cl}$). Показательно, что в приведенных условиях реакция не проходит при использовании силикагеля и монтмориллонита K-10 или KSF. Структура соединений подтверждена спектрами ЯМР и NOE-экспериментом, константы спин-спинового взаимодействия вицинальных *транс*- и *цис*-протонов составляют соответственно 7,5 и 9,0 Гц.



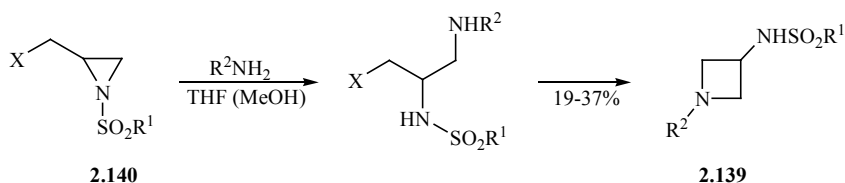
В качестве реагента для изученной группы субстратов использован диметилсульфонийэтоксикарбонилметилат [97]. Синтез азетидинов (**2.135 a**, $R = \text{Ph, X = H, Me, Cl}$) протекал регио- и стереоселективно в атмосфере азота как при нагревании, так и на холоду, однако в условиях микроволнового воздействия наряду со структурой (**2.135 a**) был получен соответствующий региоизомер (**2.135 б**), изолированный с помощью колоночной хроматографии [98].



В обзоре [12] описано взаимодействие азиридинов (**2.136**, $R^1 = \text{Ph, CO}_2\text{Me}$) с илидами серы, приводящее к азетидинам (**2.137 a, б**). Механизм реакции включает образование илида (**2.138**) с последующей межмолекулярной, а затем внутримолекулярной атакой и образованием азетидинового цикла.

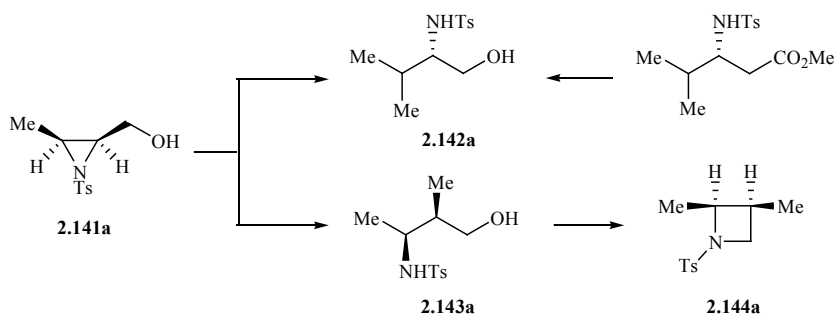


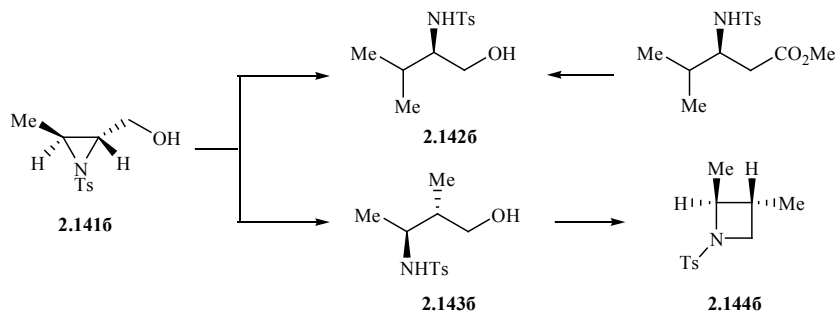
Расширение цикла азиридинов происходит при действии других нуклеофильных реагентов (аминов, металлоорганических соединений) [19; 62]. В работе [19] описан одностадийный метод синтеза 3-аминоазетидинов (**2.139**), обладающих антибактериальной активностью, на основе азиридинов (**2.140**, X = Br, Cl, R¹ = Me, Ph, *n*-MeC₆H₄).



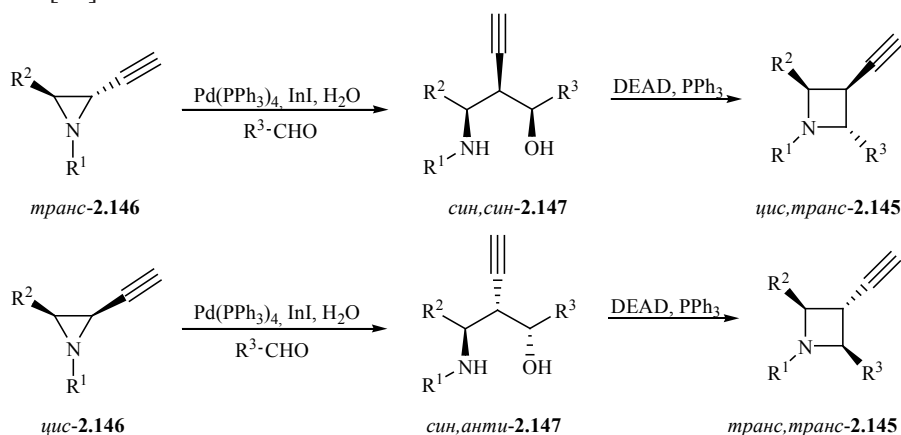
В реакции, для проведения которой предложено несколько методик, используют бензиламин, *трет*-бутиламин и даже циклогексиламин. Подобная трансформация не происходит при действии бензгидриламина. Во всех случаях в качестве второго продукта получают 1,3-ди(*N*-R-амино)-2-*n*-толуол-сульфонамид.

Иной путь, состоящий во взаимодействии *N*-тозил-2-азиридинометанолов (**2.141 a, б**) с реагентом Гилмана (Me₂CuLi·2LiBr·LiI) при –78 °С в эфире, предложил Т. Ибука с сотр. [62]. Оба стереоизомера образуют по два продукта алкилирования (**2.142 a, б**, **2.143 a, б**) с высокими выходами и низкой региоселективностью. Превращение соединений (**2.143 a, б**) под действием системы реагентов DEAD-ТФФ в тетрагидрофуране приводит к азетидинам (**2.144 a, б**).

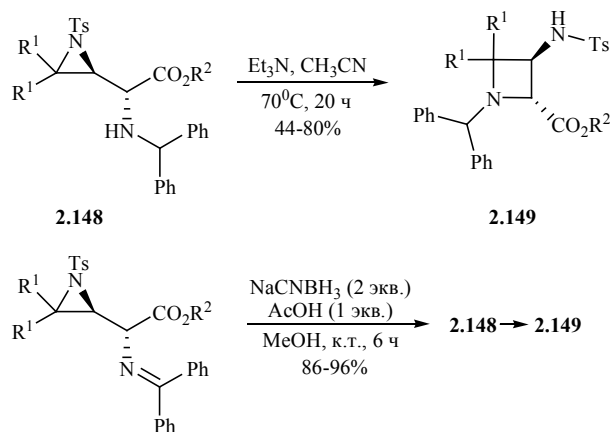




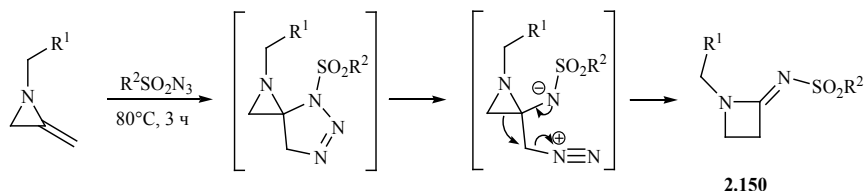
Стереоизомерные азетидины (**2.145**) получены на основе *транс*- и *цис*-азиридинов (**2.146**). При этом в качестве предшественников выступали энантиооднородные 1,3-аминоалкоголи (**2.147**) [63], полученные в соответствии с приведенной ниже схемой. Их циклизация в условиях реакции Мицунобу привела к азетидинам [99].



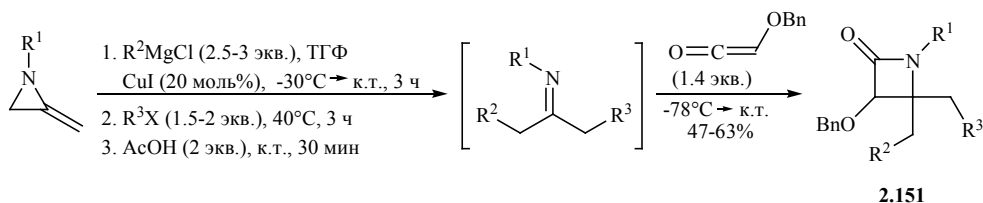
Гетероциклизацию облегчает присутствие активного атакующего реагента в тыловой области азиридинового цикла. Так, *анти*-азиридино-аминоэфиры (**2.148**) претерпевают термическую перегруппировку в мягких условиях в присутствии триэтиламина с образованием *транс*-*N*-замещенных эфиров алкил-3-аминоазетидин-2-карбоновых кислот (**2.149**, $\text{R}^1 = \text{Me, Et}$, $\text{R}^2 = \text{Me, Et, } t\text{-Bu}$) [100]. Выход азетидинов снижается в отсутствие основания в реакционной среде. Показательно, что *син*-азиридиноаминоэфиры не способны к перегруппировке в триметиленимины. К аналогичной циклизации склонны структуры, включающие иминогруппу, в реакции с цианоборогидридом натрия.



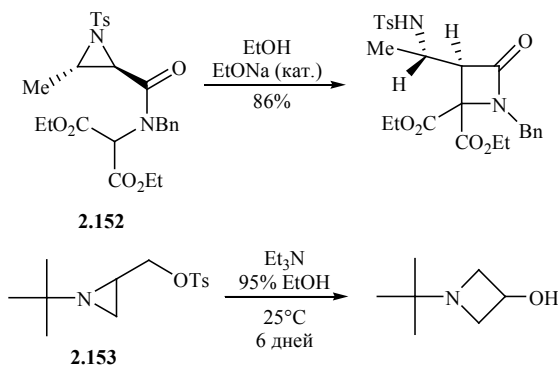
В [101; 102] приведена схема синтеза 2-(сульфоилимино)азетидина (**2.150**, R^1 , $R^2 = \text{Ar}$).



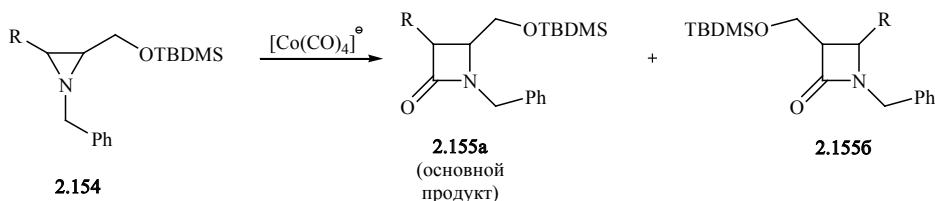
Для атаки по экзоциклическому фрагменту субстрата выбраны также реагенты Гриньяра, приводящие к гетероциклам (**2.151**, $R^1 = \text{Bn}$, $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$; $R^2 = \text{Et}$, $i\text{-Pr}$, Bu , Bn ; $R^3\text{X} = \text{BnCl}$, BnBr , MeI и др.) [103].



В работе [104] показано, что расположенная в непосредственной близости от азиридинового цикла карбонильная группа не препятствует гетероциклизации амида (**2.152**). В [69] упоминается реакция тозилата (**2.153**).

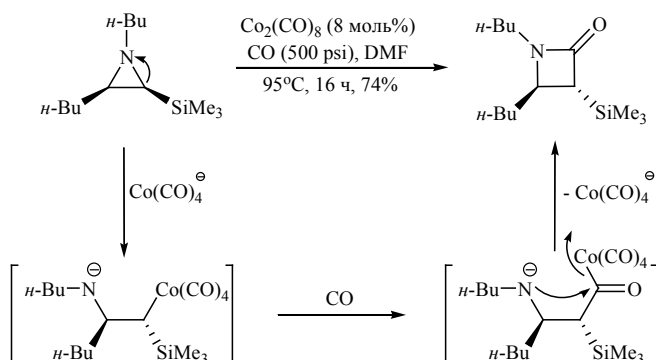


В последние годы обращено пристальное внимание на карбонилирование азиридинов под действием карбонилсодержащих катализаторов, приводящее к расширению трехчленного цикла и синтезу замещенных азетидинонов. Этому вопросу посвящен ряд обзоров [60; 105]. В качестве катализаторов чаще других используют комплексы кобальта [106–109], никеля [105], железа [60; 105], родия [105; 109–111], палладия [112–114]. В работе [106] на примере реакций с генерированным *in situ* анионом тетракарбонилкобальта $[\text{Co}(\text{CO})_4]^-$ исследовано влияние заместителей в азиридиновом фрагменте на стерео- и региохимию реакций (**2.154**, $R = \text{H}$, Me , Et , Ph , CH_2OTBDMS).

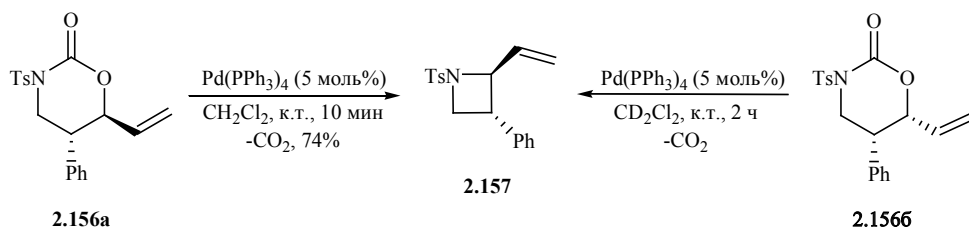


Соотношение изомеров (**2.155 а,б**) колеблется от 100 : 1 до 73 : 27. Последний отсутствовал в реакциях азиридинов (**2.154**, R = H, Ph) и был наиболее представлен в реакциях (**2.154**, R = Et, *цис*- и *транс*-изомеры). Показательно изменение конфигурации β -лактамов по сравнению с азиридинами как для *цис*-, так и для *транс*-изомеров. Выход продуктов превращения *цис*- и *транс*-азиридинов составляет соответственно 95–99 и 40–63 % [106].

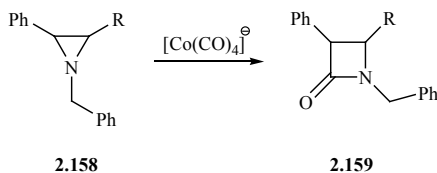
Аггарвал с сотр. [115] обнаружили, что расширение цикла имеет место только в реакциях неактивированных азиридинов, тогда как их активированные аналоги в подобного рода превращениях оказываются инертными. При этом атака аниона тетракарбонилкобальта происходит со стороны группы SiMe₃ и сопровождается инверсией конфигурации атакуемого центра. На стадии внедрения карбонила, а также замыкания β -лактамного фрагмента конфигурация реакционного центра сохраняется.



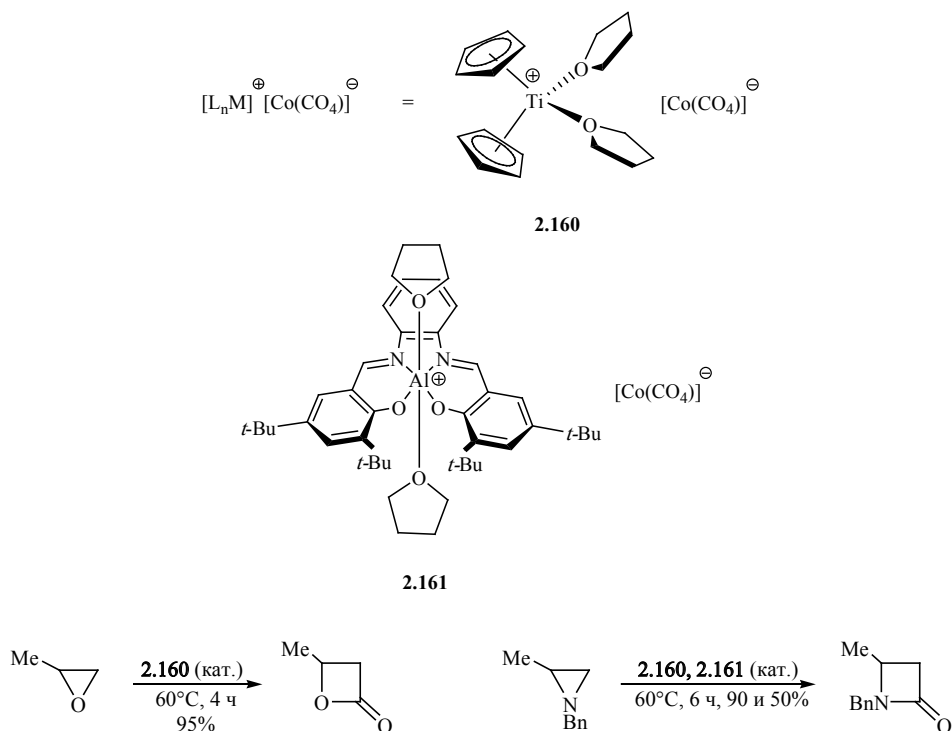
Показательно, что, в отличие от карбонилирования азиридинов, декарбоксилирование стереоизомерных *транс*- и *цис*-1,3-оксазинанонов (**2.156 а,б**), приводящее к образованию азетидина (**2.157**), протекает стереохимически неоднородно [116].



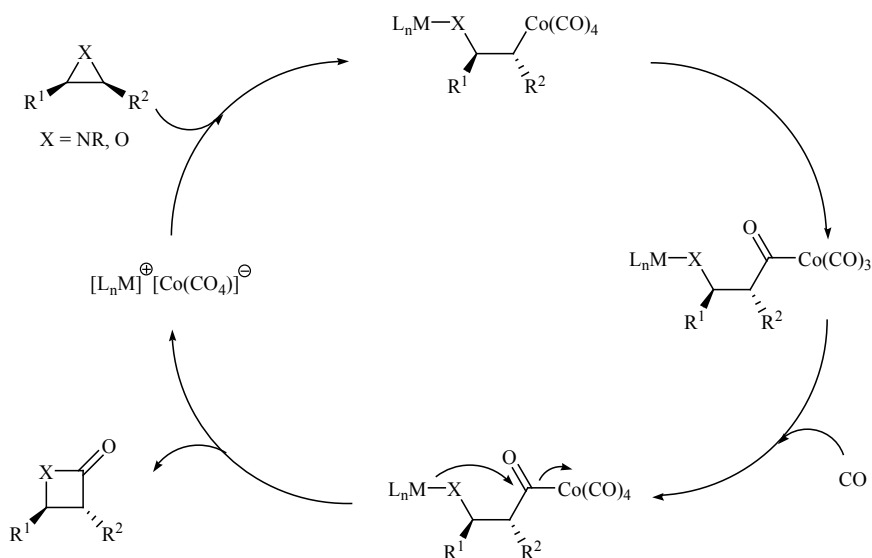
Изучено превращение *цис*-азиридинов (**2.158**, R = CH₂OH, CH₂OTBDMS, CH₂OAc, CH₂NH₂) в *транс*-азетидин-2-оны (**2.159**). Выход соединений с замещенными и незамещенными OH- и NH₂-группами составил 86–96 % и 68–79 % соответственно [106].



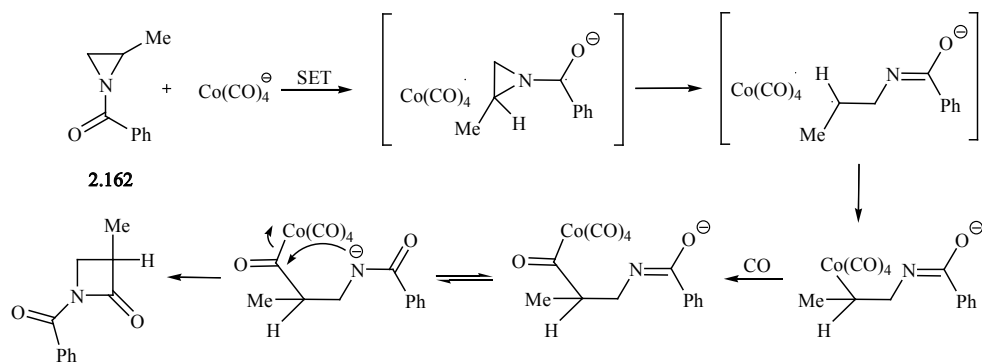
В [107] в качестве катализаторов использованы комплексы (**2.160**, **2.161**), пригодные для карбонилирования эпоксидов и азиридинов.



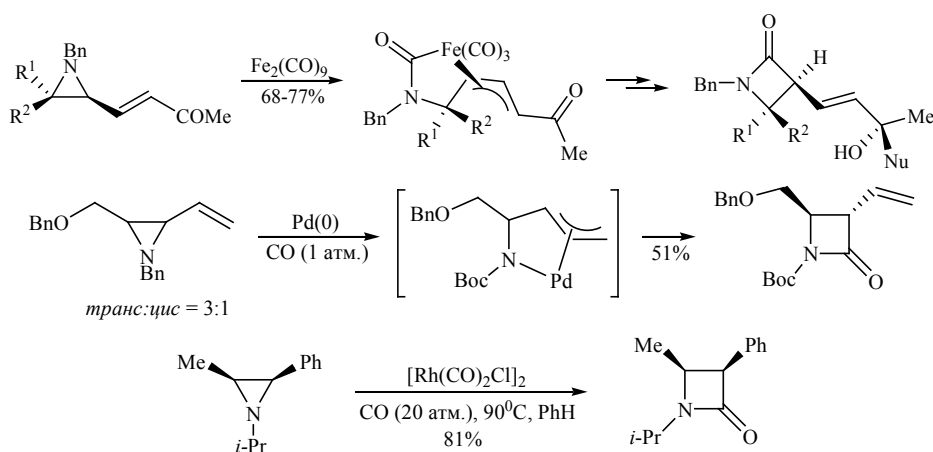
Ниже представлена схема каталитического цикла реакции [107]:



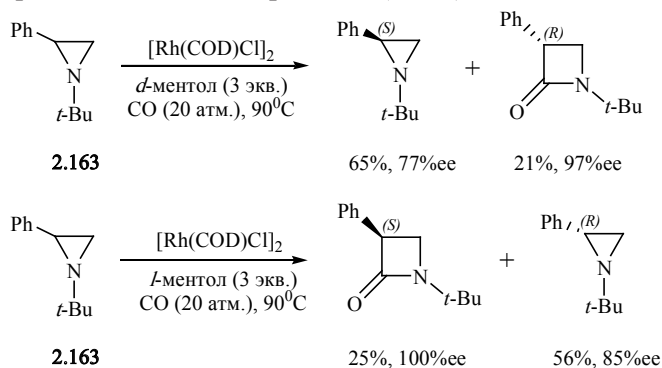
Для реакции карбонилирования 1-бензоил-2-метилазиридина (**2.162**) предложен механизм, включающий электронный перенос [109].



Ниже приведены примеры аналогичного использования карбонилы железа [117], комплексов Pd(0) [112] и родия [110; 111]:



В работе [111] при использовании хиральных лигандов (*d*- и *l*-ментолов) обнаружена асимметрическая индукция и получены энантиомерно обогащенные азетидины на основе рацемических модификаций (**2.163**).

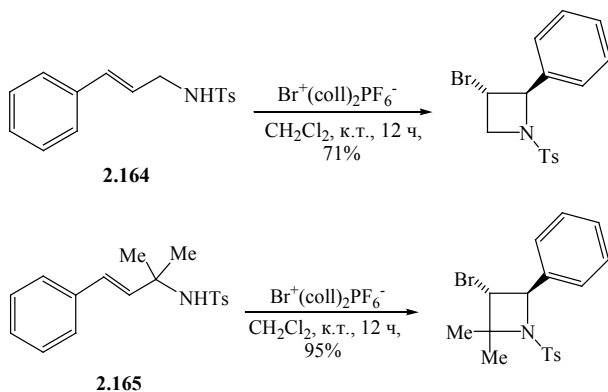


2.2.4. Другие методы синтеза

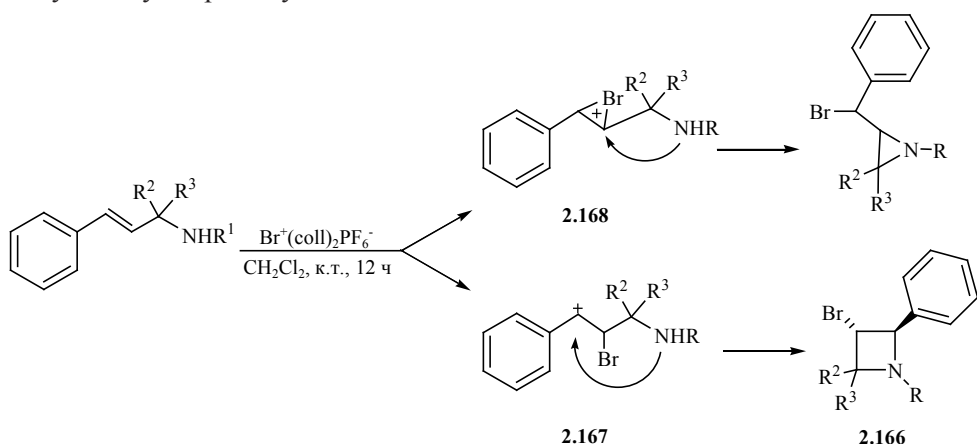
К их числу нами отнесены индуцируемая электрофилами 4-эндоциклизация производных непредельных аминов, реакции стерически напряженных систем, восстановление азетидин-2-онов и т. д.

Многочисленные ди- и тризамещенные 3-бромазетидины получены в реакциях N-циннамилтозиламидов (**2.164**, **2.165** и др.) с бис(коллиндин)-

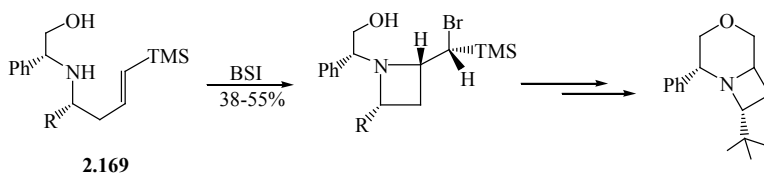
бромонийгексафторфосфатом (ВВН) в качестве электрофильного реагента [12; 118–120].



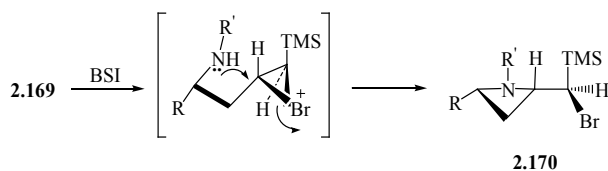
В [12] приведен механизм реакции, в соответствии с которым образование азетидинов (**2.166**) определяется повышенной устойчивостью бензильного катиона-интермедиата (**2.167**) по сравнению с бромониевым ионом (**2.168**), ведущим к соответствующему азиридины.



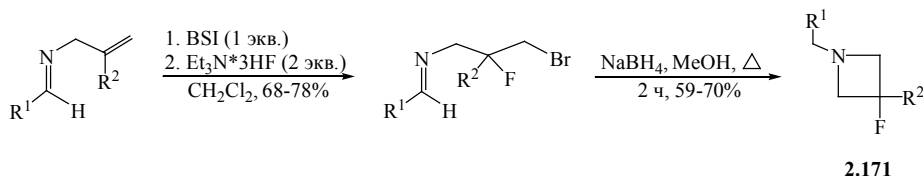
В работе [121] осуществлено действие *N*-бромсукцинимиды на непредельные системы (**2.169**, $\text{R} = \text{Ph}$, Pr , $i\text{-Pr}$, $t\text{-Bu}$).



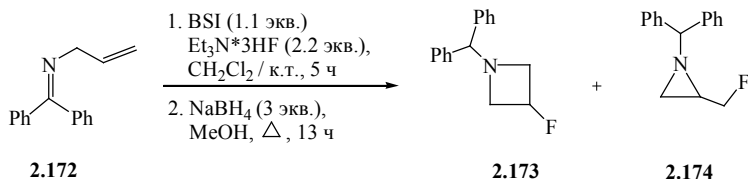
Ниже приведен механизм синтеза диастереомерно чистых азетидинов (**2.170**):



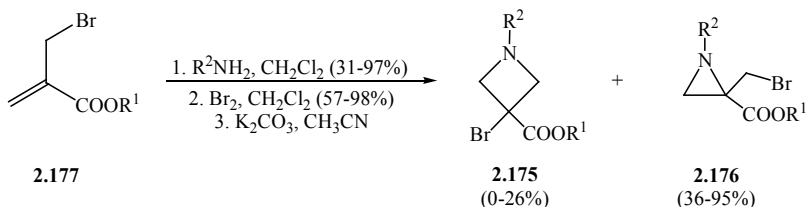
Азетидины (**2.171**, $\text{R}^1 = \text{Et}_2\text{CH}$, $t\text{-Bu}$, Ph , $\text{R}^2 = \text{Me}$, Ph) получены согласно данным работы [122].



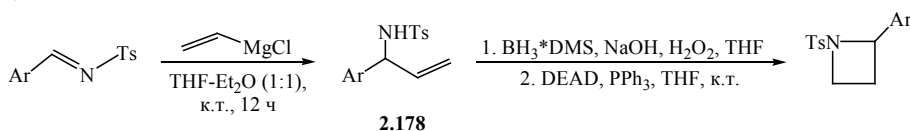
Этим методом из соединения (**2.172**) получена смесь азетидина (**2.173**) с азиридином (**2.174**) в отношении 3 : 1.



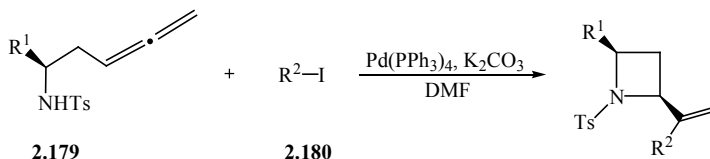
Смеси азетидинов и азиридинов (**2.175**, **2.176**, $R^1 = \text{Me, Et}$, $R^2 = t\text{-Bu, } t\text{-Amyl, PhMeCH, 4-Ts}$) получены аминлизом, бромированием и индуцированной основанием циклизацией бромметилакрилатов (**2.177**). По мнению авторов [123], азиридины представляют собой продукты кинетического, а азетидины – термодинамического контроля.



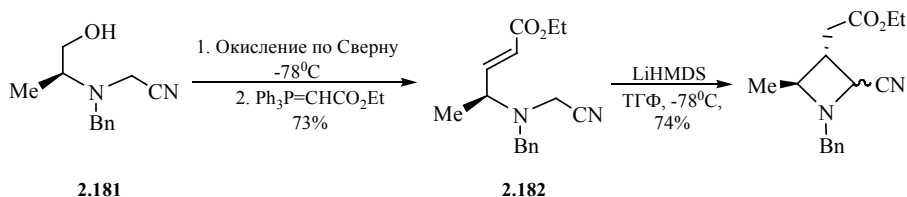
Для получения азетидинов используют арилимины, превращенные в алкены (**2.178**) [2; 53; 54].



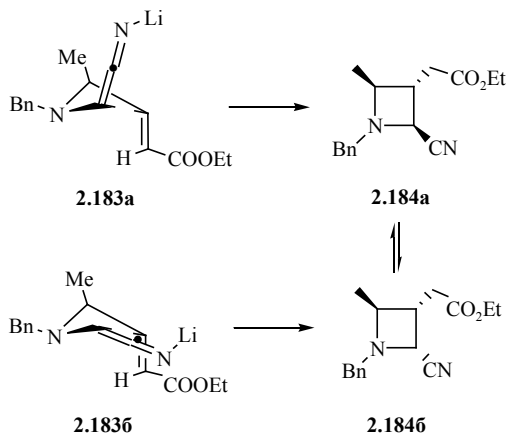
Предложена изящная методика превращения энантимерно однородного β -аминоаллена (**2.179**, $R^1 = \text{CO}_2\text{Me, Alk}$) при взаимодействии с йодистым алкилом (**2.180**, $R^2 = \text{Ar, алкенил}$) под действием $\text{Pd}(0)$ катализатора и карбоната калия [124; 125].



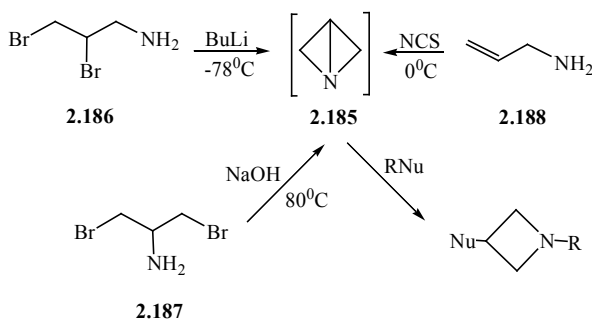
В 2003 г. [126] и более поздних работах [43; 120] описано превращение гидроксилсодержащих аминонитрилов (**2.181**) в α,β -ненасыщенные эфиры (**2.182**) методом *one-pot* окисления-олефинирования. Взаимодействие последних с литийгексаметилдисилазидом приводит к смеси эпимерных (при C^2) азетидинов (1 : 1).



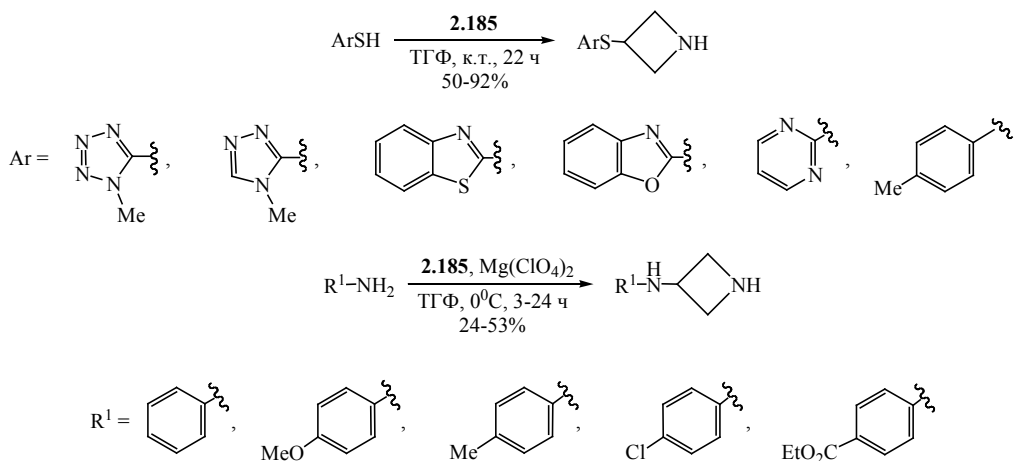
Диастереоселективность внутримолекулярного присоединения по Михаэлю исследована в [120]. Коути с сотр. привели в этой работе доказательства термодинамического контроля стадии внутримолекулярной циклизации, вызванной 3,4-*транс*-ориентацией заместителей в переходных состояниях (**2.183 а, б**), приводящих к продуктам гетероциклизации (**2.184 а, б**).



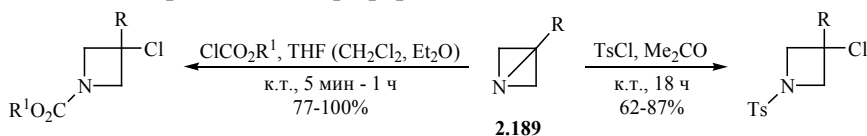
Азетидины конструируют также на основе других стерически напряженных систем, к числу которых относятся прежде всего 1-азабицикло[1.1.0]бутаны (АВВ) (**2.185**), которые получают превращением бромсодержащих или непредельных аминов (**2.186–2.188**). Взаимодействием бициклического третичного амина с рядом нуклеофильных реагентов RNu (R = H, CO₂Et, Ms, Ts, Tf, RCH₂, NO, NO₂; Nu = Cl, Br, OH, OTs, AcS, NO₂) получают 3-замещенные азетидины [2; 127–129].



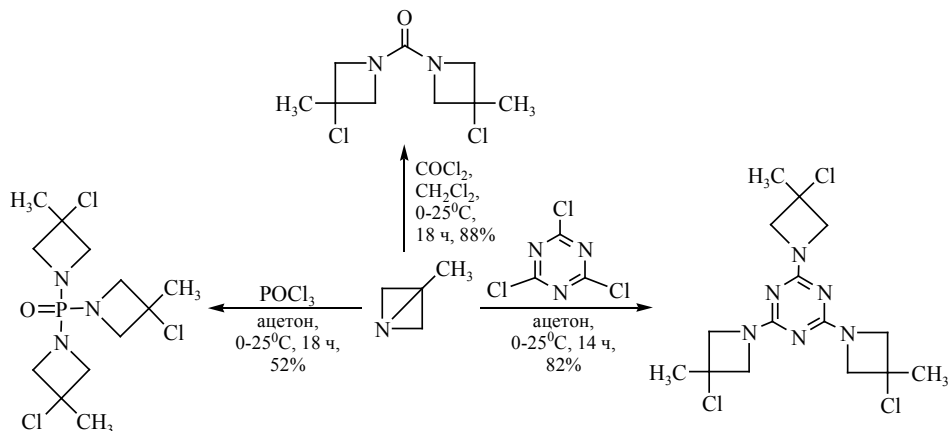
В работе Нагао с сотр. [130] описаны следующие превращения:



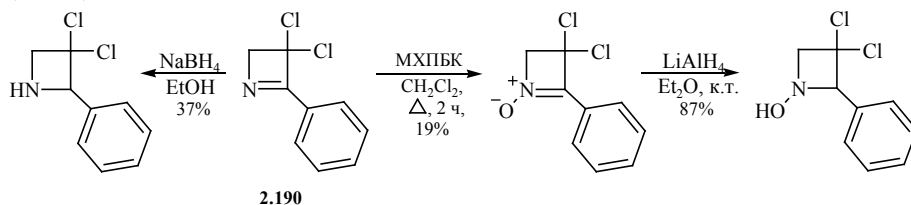
В обзорной работе [12] и ряде специальных исследований обсуждены вопросы синтеза замещенных азетидинов взаимодействием 1-азабицикло[1.1.0]бутанов (**2.189**, R = H, Me, Et, Ph) и их аналогов с тозил-хлоридом, галогеноводородными кислотами, ацилхлоридами и хлороформатами [129; 131].



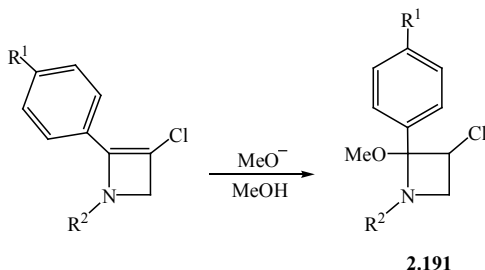
Аналогично получены соединения с несколькими азетидиновыми фрагментами [12; 132].



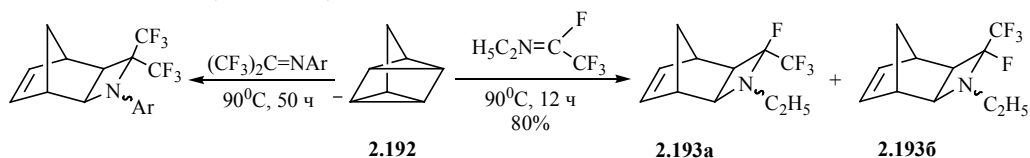
В обзоре [12] приведены данные о получении азетидинов трансформацией азетина (**2.190**).



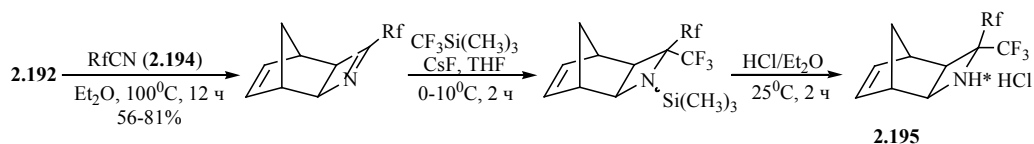
С участием метилата получены соединения (**2.191**, R¹ = H, Me, F, OMe, R² = *i*-Pr, *c*-Hex) [133].



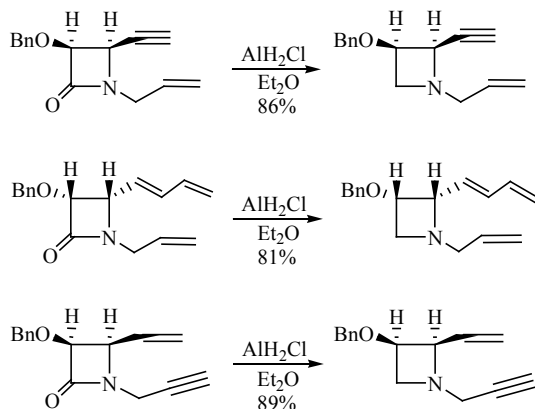
Описано участие полициклических структур в синтезе азетидинов. Присоединением иминов к quadriциклону (**2.192**) получены полициклические фторсодержащие соединения (**2.193 а,б**) в отношении 75 : 25 [134].



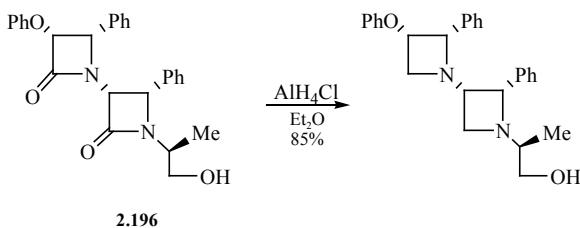
Взаимодействием квадрициклена (**2.192**) с нитрилами (**2.194**, Rf = CF₃, C₂F₅, n-C₃F₇) получены с высокой *экзо*-стереоселективностью азетидины (**2.195**).



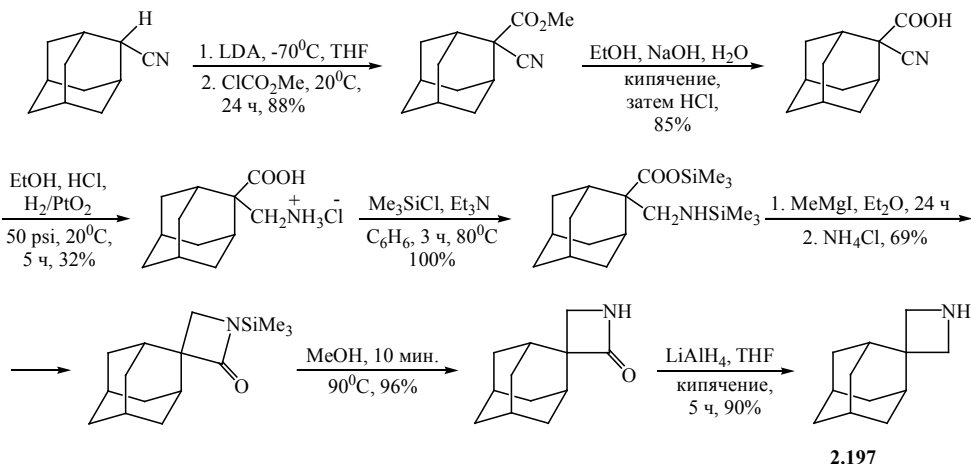
В синтезах азетидинов широко используется метод, связанный с восстановлением азетидин-2-онов и подробно рассмотренный в обзоре [2]. Восстановление проводят дибораном в ТГФ, алюмогидридом лития, гидрированием на никеле Ренея. В реакциях восстановления используют DIBAL-H и хлораланы (AlH₂Cl, AlHCl₂); последние обеспечивают сохранение двойных и тройных связей, а также сопряженных диеновых систем.



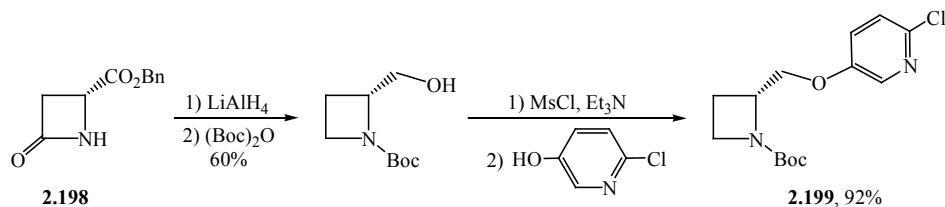
Проведено эффективное превращение бис-β-лактама (**2.196**) [72].



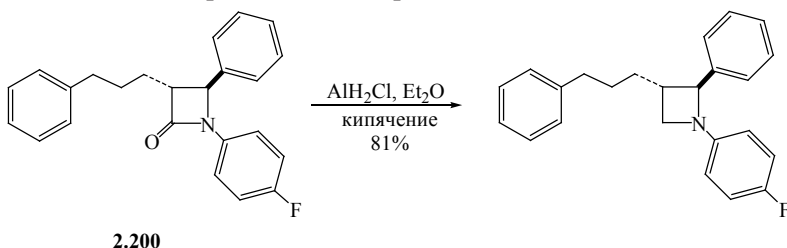
В качестве примера представлен выполненный в 2007 г. синтез биологически активного адамантанспироазетидина (**2.197**) [22].



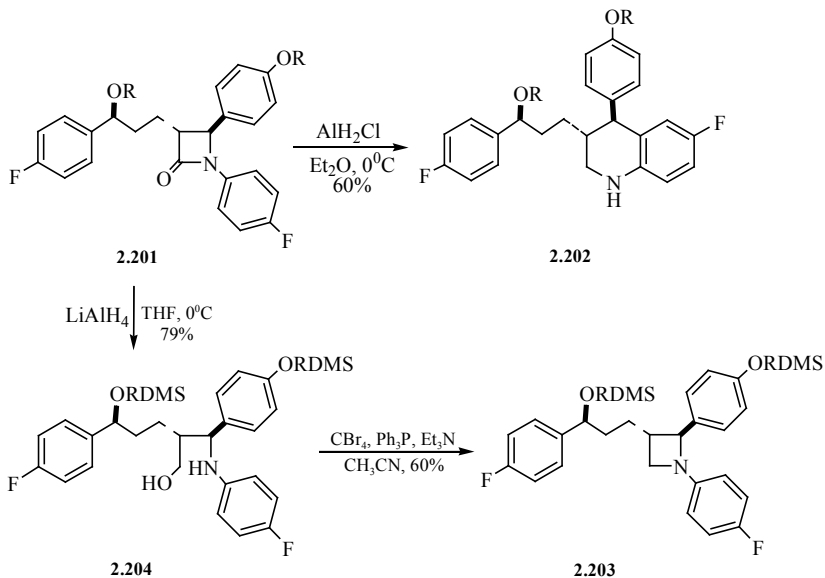
На основе азетидинона (**2.198**) получен азетидин АВТ-594 (**2.199**), проявляющий мощную неопиоидную анальгетическую активность.



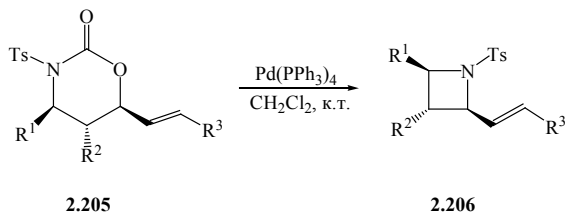
Подобраны условия восстановительного превращения аналогов (**2.200**) эзети-миды, протекающего с сохранением четырехчленного цикла [72].



Однако восстановление в тех же условиях β -лактама (**2.201**) с защищенными гидроксильными группами неожиданно привело к пиперидину (**2.202**), а не к азетидину (**2.203**). Последний, однако, был получен действием алюмогидрида лития с выделением аминспирта (**2.204**) в качестве соответствующего интермедиата.



Для синтеза азетидинов использованы также перегруппировки более сложных гетероциклических систем, в частности, винилоксазинов (**2.205**, $R^1, R^2, R^3 = H, i\text{-Pr, Me, Ph}$ и др.) [2; 116].

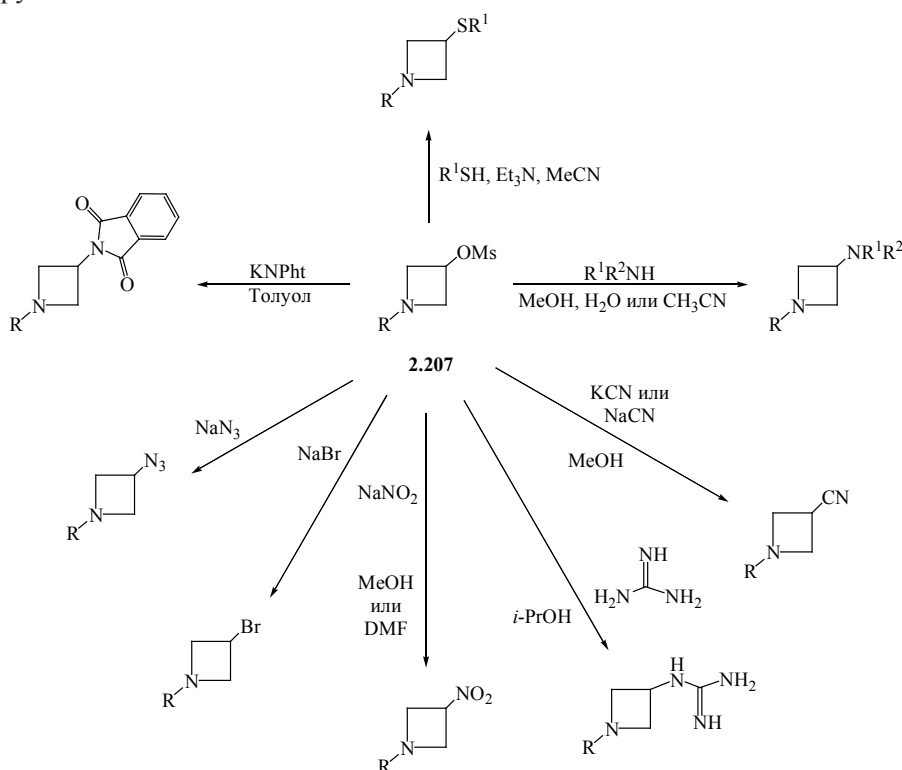


Механизм реакции включает образование Pd-комплекса, выброс двуокиси углерода с последующей нуклеофильной атакой атома азота и образованием азетидина (**2.206**).

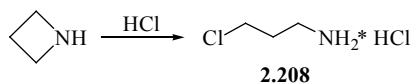
2.3. НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ АЗЕТИДИНОВ

Структура и реакционная способность азетидинов обсуждены в работах [135; 136]. Эти соединения вступают в реакции, которые заключаются в изменениях внециклических фрагментов, превращениях у атома азота, а также раскрытии цикла и изменении характера гетероциклического фрагмента [2].

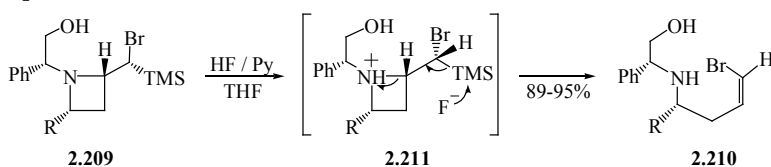
В обзоре [12] приведена схема превращений азетидинов (**2.207**, R = *i*-Pr, *t*-Bu, *t*-C₈H₁₇, *c*-Hex, C₆H₅CHCH₃, (C₆H₅)₂CH), сопровождающихся замещением мезилатной группы.



Расщепление сравнительно неустойчивого азетидинового фрагмента изучается в течение многих лет. Известно, что концентрированные неорганические кислоты размыкают цикл с образованием солей замещенных *n*-пропиламинов (**2.208**) [1].

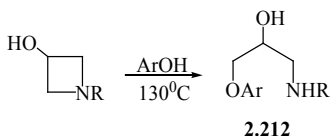


Раскрытие азиридинов (**2.209**, R = Ph, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu) под действием фтористоводородной кислоты в пиридине приводит к аминоалкоголям (**2.210**) с высокими выходами [121].

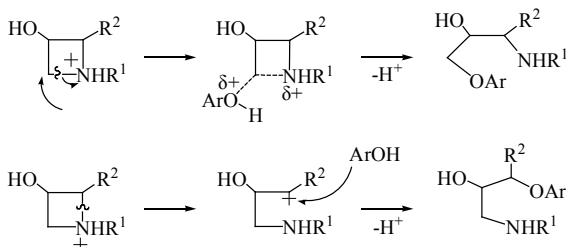


Реакция является высоко стереоспецифичной и приводит к образованию энантиооднородных продуктов. Предполагаемый механизм включает протонирование по атому азота с образованием интермедиата (**2.211**) и последующее *анти*-элиминирование триметилсилильной группы.

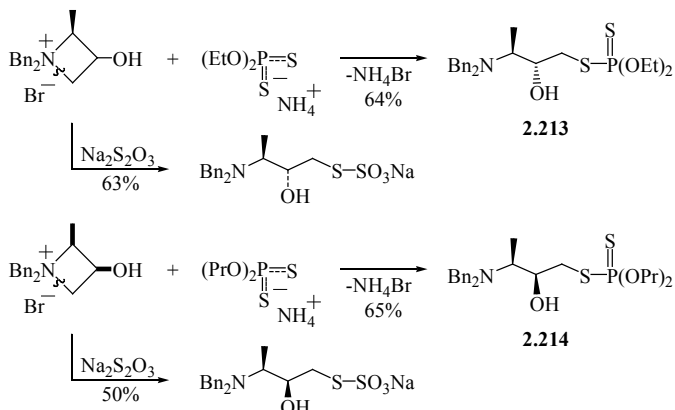
В [82] описано получение аминоспиртов (**2.212**, R = *i*-Pr, *t*-Bu, Bn, циклогексил-, *n*-фтор-, *n*-хлор-, *n*-метилбензил-) под действием *n*-бромфенола.



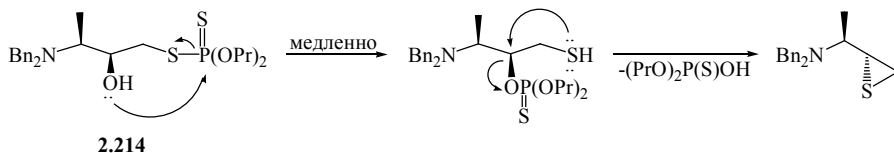
Ниже представлены предполагаемые механизмы реакций, относящиеся к S_N2- и S_N1-типам.



В работе [137] рассмотрено региоселективное взаимодействие энантиомерно чистых (2*S*,3*R*)- и (2*S*,3*S*)-*N,N*-дибензил-3-гидрокси-2-метилазетидиний бромидов с тиосульфатным и дитиофосфатным анионами. Атака обоих нуклеофилов происходит исключительно по менее замещенным атомам углерода обоих азетидинов.

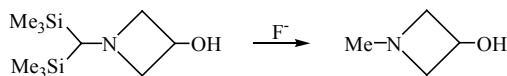


Известно [137], что аминоспирты (**2.213**, **2.214**) способны далее превращаться в тираны.



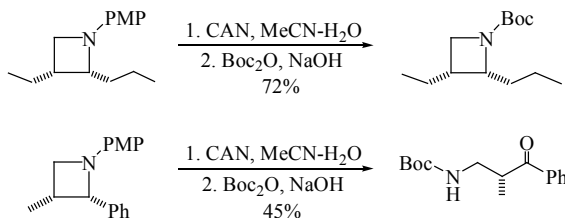
Достаточно часто возникает задача снятия или замены защитной группы при атоме азота. Удаление тозилъного остатка проводят в условиях каталитического гидрогенолиза [1]. Детоцилирование может сопровождаться введением защитной группы с сохранением оптической активности [138].

В [90] описано десилилирование азетидина (**2.215**).

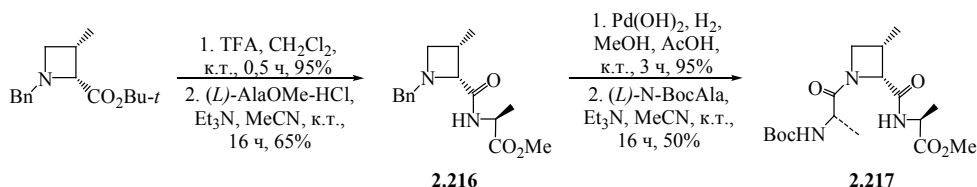


2.215

Удаление *p*-метоксифенильной группы (PMP) проводили с помощью аммоний-нитрата церия (CAN). Отмечены случаи раскрытия азетидинового цикла в результате использования этого реагента [44].



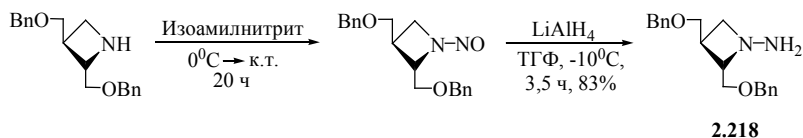
Дебензилирование соединения (2.216) явилось частью превращения аминокислот с азетидиновым фрагментом в трипептид (2.217) [139].



2.216

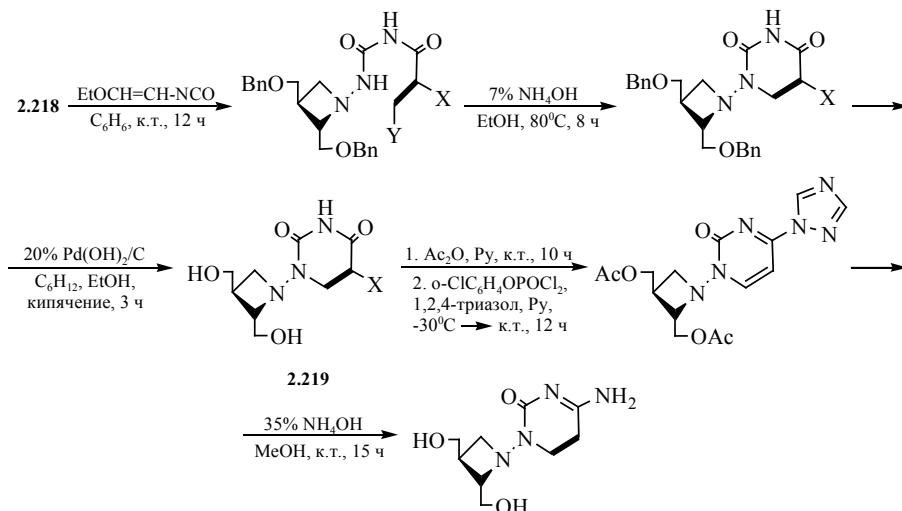
2.217

Безусловно, центральным вопросом химии азетидинов является разработка способов введения фармакофорных фрагментов непосредственно к атому азота. В работе [21] описано получение гидразина (2.218).



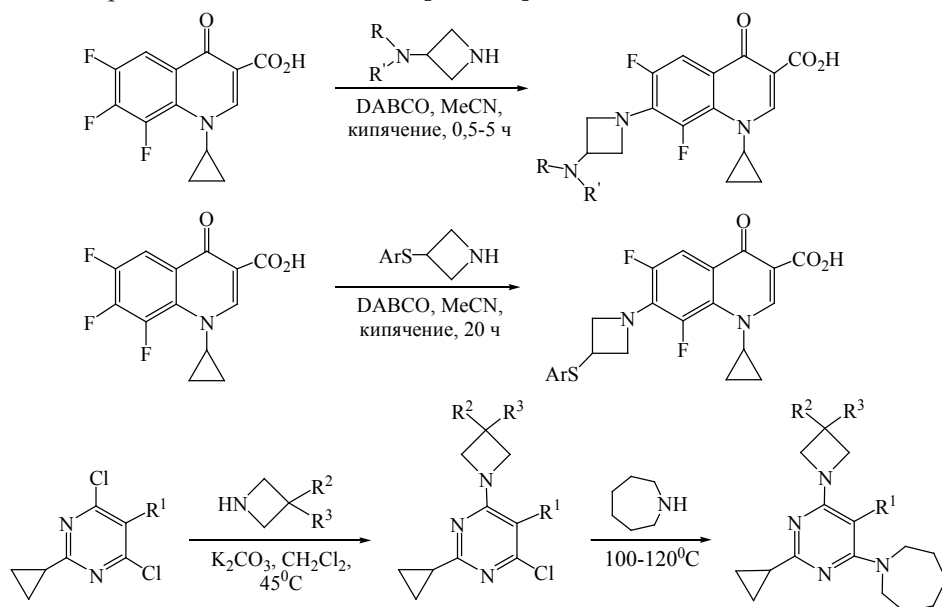
2.218

На основе соединения (2.218) были получены [(2'S,3'S)-бис(гидрокси-метил)-азетидин-1-ил]пиримидиннуклеозиды (2.219, X = H, Me) [21].



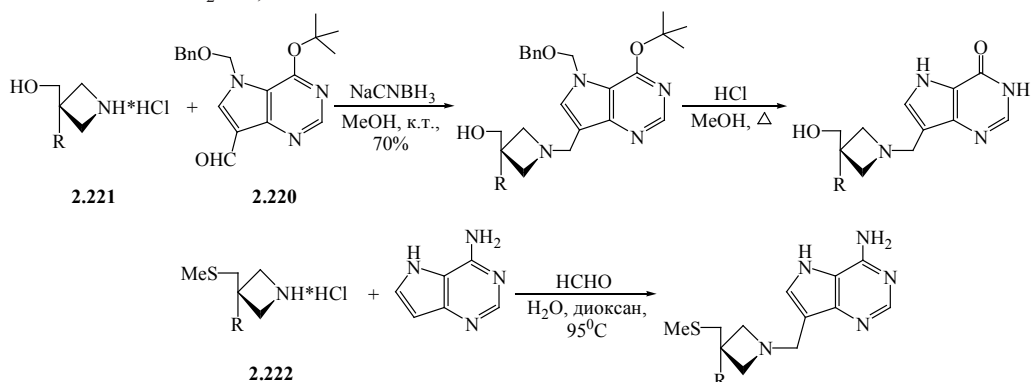
2.219

В ряде случаев проводят взаимодействие незамещенных по азоту азетидинов с галогенсодержащими соединениями [20; 130].

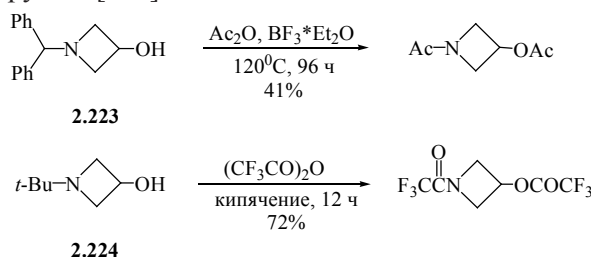


В качестве уходящих групп описаны также тозилъная и мезильная группы [25].

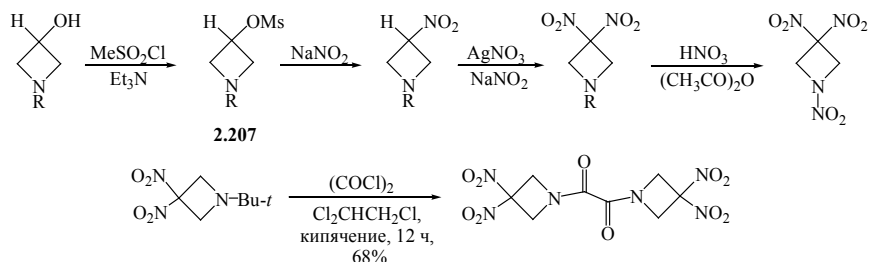
В работе [17] введение азетидинового цикла произведено путем восстановительного аминирования альдегида (**2.220**) и др. с помощью соединений (**2.221**, **2.222**, R = H, CH₂OH).



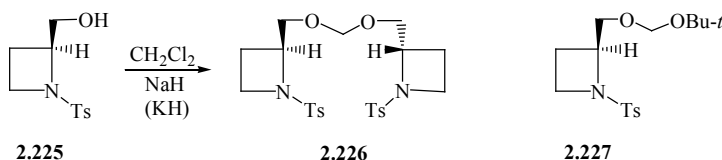
Из литературных данных известны превращения, связанные с функционализацией гидроксильной группы 3-гидроксиазетидинов (**2.223**, **2.224**). В частности, описано ацилирование соединений, приводящее также к деалкилированию и введению *N*-ацильной группы [140].



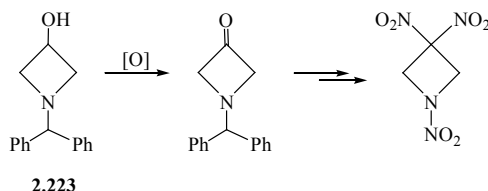
В [86] описано введение мезильной группы и последующие превращения мезилата (**2.207**, R = CMe₃, CHPh₂).



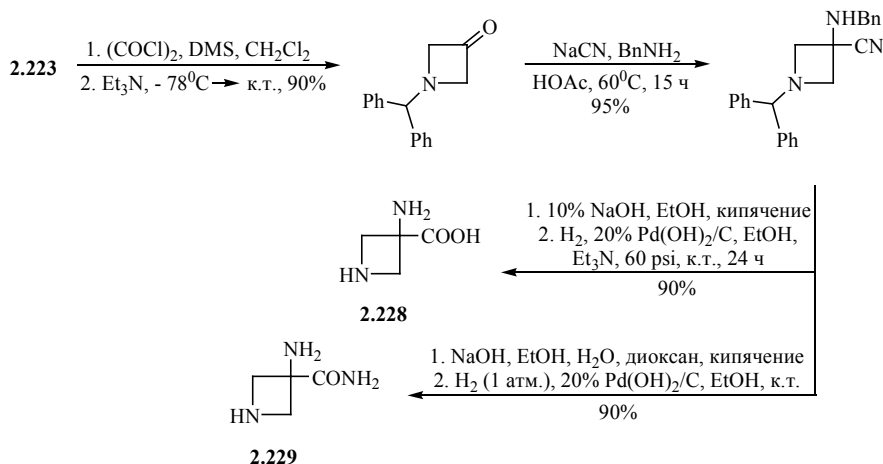
Использование хлористого метилена как растворителя в реакции азетидина (**2.225**) в присутствии гидридов калия или натрия, а также *трет*-бутилата калия, привело в первом случае к димеру (**2.226**), а в последнем – к смеси соединений (**2.226**, **2.227**) [62].



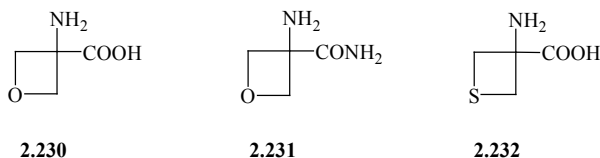
Описано окисление 3-гидроксиазетидинов [84; 85; 87]. В работе [84] оно проведено двумя методами – действием трехоксида хрома в кислой среде и DMS.



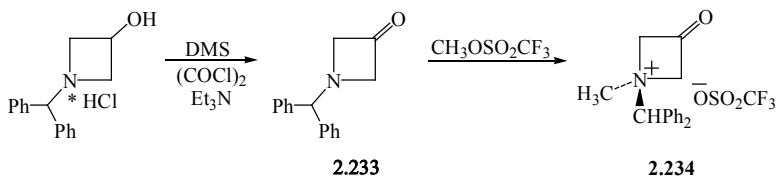
На базе азетидина (**2.223**) А. Козиковским получены аминокислота (**2.228**), амид (**2.229**) [141], а также 1,3,3-тринитроазетидин (TNAZ) – известный представитель класса «энергетических материалов» [86].



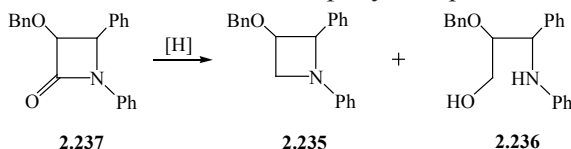
В [141] рассмотрены также методы получения кислород- и серосодержащих аналогов (**2.230–2.232**) приведенных выше соединений.



Получение кетона (**2.233**) явилось важным этапом в синтезе соединения (**2.234**), проявляющего каталитические свойства в реакциях окисления алкенов оксоном [85].

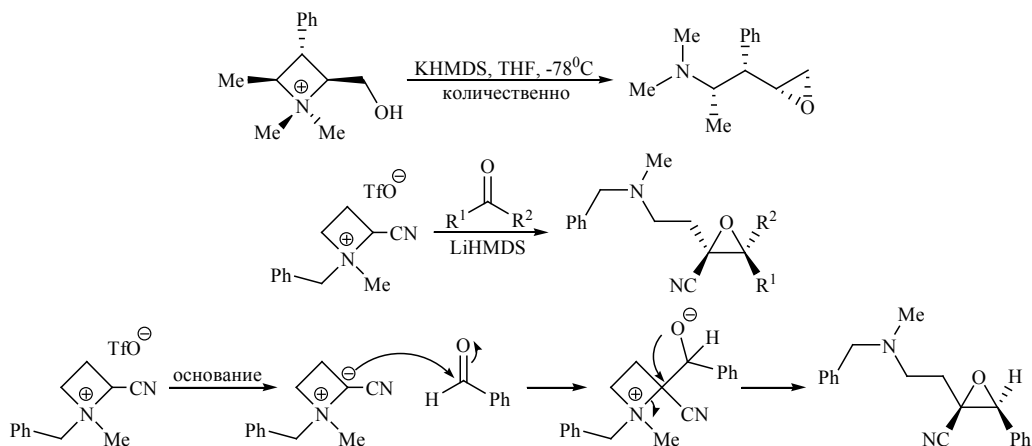


В работах [142; 143] приведены результаты восстановления азетидинов до азетидинов под действием LiAlH₄, AlH₂Cl и других реагентов; обсуждено влияние природы восстановителей на соотношение продуктов реакции.

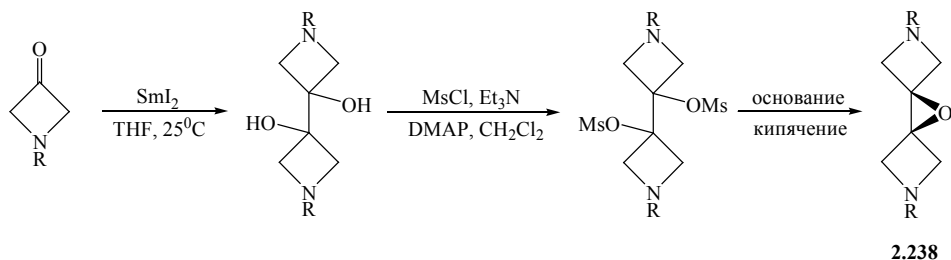


В отличие от DIBAL, монохлор- и дихлоралана (AlH₂Cl, AlHCl₂), приводящих к азетидину (**2.235**) с выходами 73–94 %, алюмогидрид лития, LiBEt₃H и LiB(s-Bu)₃H приводят к аминспирту (**2.236**) как единственному продукту превращения (**2.237**).

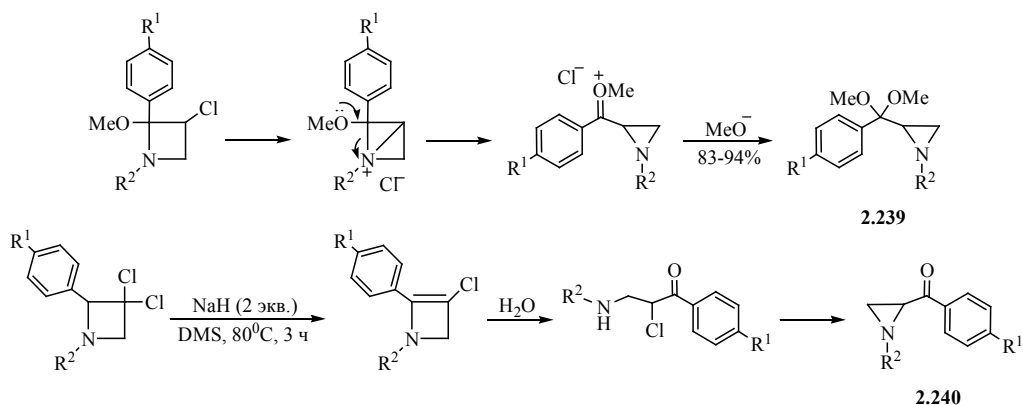
Особое внимание привлекают методы трансформации азетидинов в другие гетероциклические системы. В частности, найдены способы превращения азетидинов в эпоксидные соединения. Действительно, раскрытие четырехчленного цикла азетидиниевых солей с образованием оксиранов происходит под действием ацетатного и алкоксидных ионов [43]. Три- и тетраазамещенные эпоксиды успешно получают взаимодействием ионов азетидиния с карбонильными соединениями – альдегидами и кетонами [144].



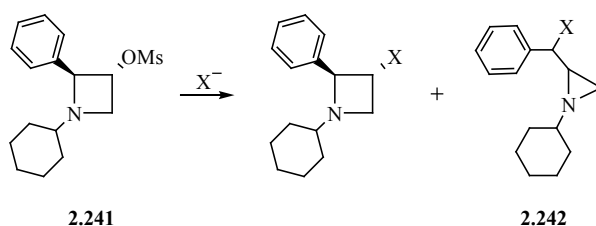
N-замещенные азетидин-3-оны открывают путь синтеза новой группы спироаннуленовых оксиранов (**2.238**, R = CO₂Et, Ts, CHPh₂) [145; 146].



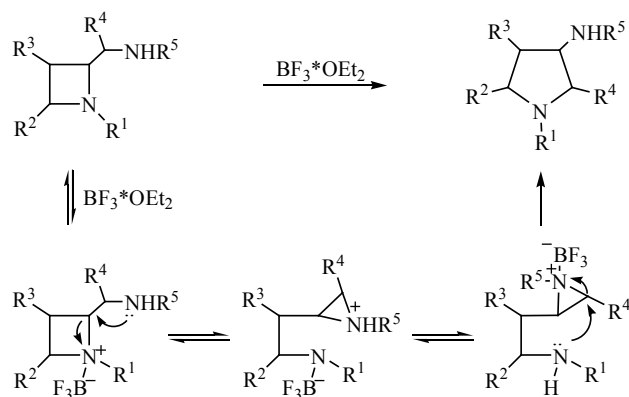
Описаны способы превращения азетидинов в азиридины (**2.239**, **2.240**, $R^1 = \text{H}$, Me, F, OMe, $R^2 = i\text{-Pr}$, *cyclo*-Hex) [12; 133].



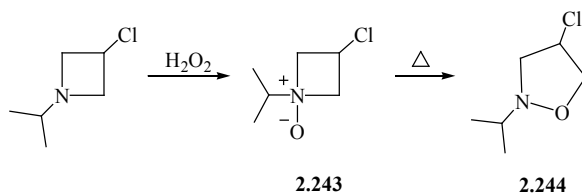
На примере *транс*-1-циклогексил-2-фенил-3-азетидинилмезилата (**2.241**) изучено взаимодействие с различными нуклеофилами ($X^- = \text{HO}^-$, AcO^- , MeO^- , CN^- , MeS^- , PhS^-) [41], приводящее частично к сужению цикла. Для синтеза азиридинов (**2.242**) предложено взаимодействие с метилатом натрия (MeOH , Et_3N , 40°C , 20 ч, выход 85,5 %).



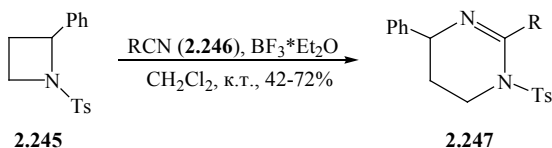
Известна и широко используется реакция расширения цикла (α -гидрокси-алкил)азетидинов до 3-замещенных пирролидинов [147]. Предложенная Коути с сотр. реакция является ключевым этапом в синтезах многочисленных алкалоидов [43].



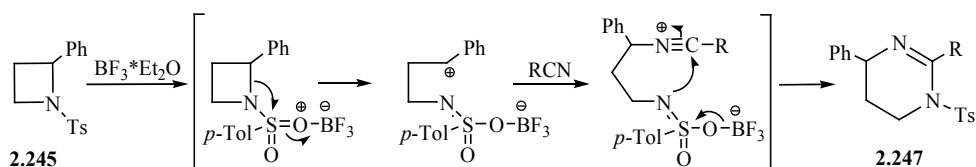
На примере 3-хлоразетидина показано, что продукт его окисления (**2.243**) в условиях термолита превращается в изоксазолидин (**2.244**) [12].



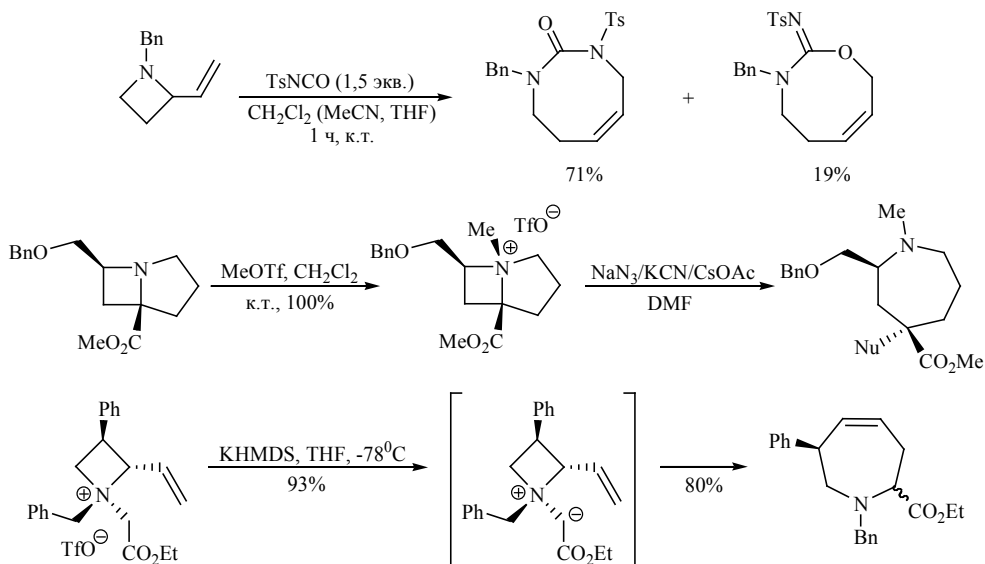
Формальное [4+2]-циклоприсоединение с предварительным раскрытием 2-фенил-*N*-тозилазетидина (**2.245**) наблюдается при его взаимодействии с нитрилами (**2.246**, R = Me, *i*-Pr, Ph, Bn, CH₂Cl).



Замещенные тетрагидропиримидины (**2.247**) образуются в соответствии с ожидаемым механизмом:

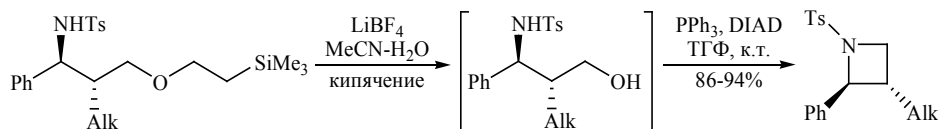


На основе азетидинов получены ценные восьми- и семичленные гетероциклические системы [43; 92; 148].



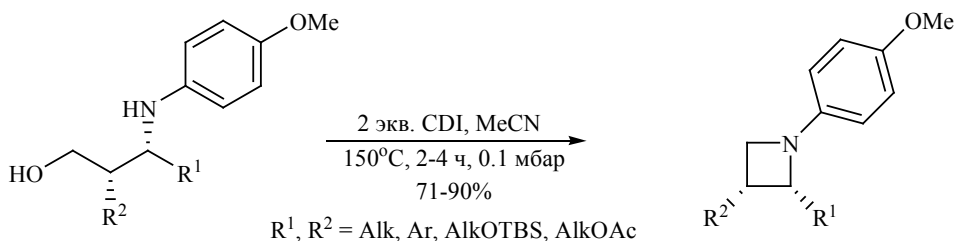
2.4. ИЗБРАННЫЕ МЕТОДИКИ СИНТЕЗА АЗЕТИДИНОВ

Синтез азетидинов из *N*-Ts-1,3-аминоспиртов и PPh_3/DIAD [9].



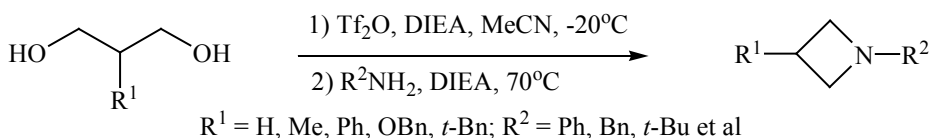
Аминоспирт (1 экв.) растворяли в смеси ацетонитрил – вода (98 : 2, 20 мл/ммоль) и добавляли LiBF_4 (5 экв.). Реакционную массу кипятили до окончания реакции по данным ТСХ (22–72 ч), обрабатывали буферным раствором (pH 7, дихлорметан, сульфат натрия). Растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный *N*-Ts-1,3-аминоспирт и трифенилфосфин (1.5 экв.) растворяли в безводном ТГФ (25 мл/ммоль *N*-Ts-1,3-аминоспирта). Диизопропилазодикарбоксилат (DIAD, 1.5 экв.) медленно добавляли к реакционной массе и перемешивали 24 ч. Затем смесь пропускали через слой силикагеля (промывка – диэтиловый эфир), растворитель удаляли в вакууме и очищали *N*-Ts-азетидин колоночной хроматографией (*n*-пентан – диэтиловый эфир, 6 : 1). Выходы продуктов 86–94 % (две стадии).

Синтез азетидинов из 1,3-аминоспиртов и CDI [44].



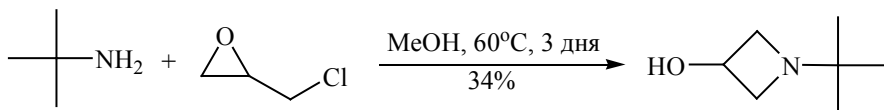
Общая методика. Раствор соответствующего 1,3-аминоспирта (0.2 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазола (CDI, 0.4 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) кипятили 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме и нагревали образовавшиеся карбаматы при 150 °C в аппарате Кугельнора в глубоком вакууме (0.1 мбар, 2 ч). Низкомолекулярные продукты скапливались в приемнике. Остаток от перегонки очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – диэтиловый эфир – пентан). Выходы соответствующих азетидинов 71–90 %.

Синтез 1,3-азетидинов из диолов [58].



Общая методика. К раствору диола (5 ммоль) в сухом ацетонитриле (10 мл) при -20 °C медленно добавляли ангидрид трифторметансульфокислоты (Tf_2O , 10.5 ммоль) на протяжении 10–20 мин, далее диизопропилэтиламин (DIEA, 12.5 ммоль) на протяжении 10–20 мин. Реакционную массу перемешивали при -20 °C (-10 °C) в течение 10–30 мин. Далее добавляли DIEA (12.5 ммоль, 5 мин), затем соответствующий амин (4.75 ммоль, 5 мин) и нагревали массу при 70 °C 1–2 ч. Растворитель удаляли в вакууме, продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле. Выходы соответствующих азетидинов 32–92 %.

1-трет-Бутил-3-азетидинол [77].



Проводили конденсацию эквимольных количеств *трет*-бутиламина и эпихлоргидрина (0.5 моль) в 200 мл метанола при 20–25 °C. Полученную смесь делили поровну и половину выдерживали при перемешивании и нагревании до 60 °C в течение 3 дней. Растворитель удаляли в вакууме, остаток подвергали вакуумной перегонке при 1 мм. рт. ст. и температуре 60–66 °C и перекристаллизовывали из скелли-

зольва F с вымораживанием. Выход 7.0 г (22 %), бесцветные кристаллы с сильным аминным запахом, т. пл. 44–46 °С. Вторую половину реакционной массы концентрировали в ротаторном испарителе при 40 °С. Неочищенный маслообразный продукт оставляли при комнатной температуре на 2.5 месяца и обрабатывали далее, как описано выше. Общий выход 11.1 г (34 %).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ К РАЗДЕЛУ 2

1. Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдерфилда. – М., 1961. – Т. 1. – 556 с.
2. Brandi A. Novel Syntheses of Azetidines and Azetidinones / A. Brandi, S. Cicchi, F. M. Cordero // Chem. Rev. – 2008. – Vol. 108, № 9. – P. 3988–4035.
3. A novel and efficient method for the synthesis of 1,2-diazetidines / W. Miao, W. Xu, Z. Zhang et al. // Tetrahedron Lett. – 2006. – Vol. 47, № 38. – P. 6835–6837.
4. Enders D. Asymmetric Synthesis of *cis*-3,4-Disubstituted β -Sultams / D. Enders, A. Moll // Synthesis. – 2005. – № 11. – P. 1807–1816.
5. A Novel Synthesis of 3-Thietanols by Reactions of 2-(1-Haloalkyl)oxiranes with Monothiocarbamic Acid Salts / M. Karikomi, S. Narabu, M. Yoshida, T. Toda // Chem. Lett. – 1992. – Vol. 21, № 9. – P. 1655–1658.
6. Enzymatic resolution of methyl N-alkyl-azetidine-2-carboxylates by *Candida antarctica* lipase-mediated ammoniolysis / W. A. J. Starmans, R. G. Doppen, L. Thijs, B. Zwanenburg // Tetrahedron: Asymmetry. – 1998. – Vol. 9, № 3. – P. 429–435.
7. Determination of the Structure and Its Absolute Configuration of 2''-Hydroxynicotianamine, an Inhibitor against Angiotensin-I Converting Enzyme in Buckwheat, through the Total Synthesis / K. Yoshikawa, H. Watanabe, Y. Aoyagi, T. Kitahara // Heterocycles. – 2010. – Vol. 81, № 6. – P. 1435–1444.
8. Penaresidin A and B, two novel azetidine alkaloids with potent actomyosin ATPase-activating activity from the Okinawan marine sponge *Penares* sp. / J. Kobayashi, J.-F. Cheng, M. Ishibashi et al. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1991. – № 5. – P. 1135–1137.
9. Enders D. Asymmetric Synthesis of Substituted Azetidine Type α - and β -Amino Acids / D. Enders, J. Gries // Synthesis. – 2005. – № 20. – P. 3508–3516.
10. De Vries A. H. M. Enantioselective conjugate addition of diethylzinc to chalcone catalyzed by $\text{Co}(\text{acac})_2$ and chiral amino alcohols / A. H. M. de Vries, B. L. Feringa // Tetrahedron: Asymmetry. – 1997. – Vol. 8, № 9. – P. 1377–1378.
11. Improved Process for the Preparation of 1-Benzhydrylazetidin-3-ol: Development of an Efficient Synthesis and Identification of Process-related Impurities and or Intermediates / V. V. R. M. Krishna Reddy, K. Kishore Babu, A. Ganesh et al. // Org. Proc. Res. Dev. – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 931–935.
12. Synthesis and Reactivity of 3-Haloazetidines and 3-Sulfonyloxyazetidines: A Review / W. Van Brabandt, S. Manginckx, M. D'hooghe et al. // Curr. Org. Chem. – 2009. – Vol. 13, № 8. – P. 829–853.
13. Synthesis and radiosynthesis of [^{18}F]FPhEP, a novel $\alpha_4\beta_2$ -selective, epibatidine-based antagonist for PET imaging of nicotinic acetylcholine receptors / G. Roger, W. Saba, H. Valette et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol. 14, № 11. – P. 3848–3858.
14. Clader J. W. The Discovery of Ezetimibe: A View from Outside the Receptor / J. W. Clader // J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 47, № 1. – P. 1–9.
15. Synthesis and in Vitro Evaluation of Inhibitors of Intestinal Cholesterol Absorption / L. Kvaerno, M. Werder, H. Hauser, E. M. Carreira // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48, № 19. – P. 6035–6053.
16. 2-Azetidinones as Inhibitors of Cholesterol Absorption / D. A. Burnett, M. A. Caplen, H. R. Davis et al. // J. Med. Chem. – 1994. – Vol. 37, № 12. – P. 1733–1736.
17. Azetidine Based Transition State Analogue Inhibitors of N-Ribosyl Hydrolases and Phosphorylases / G. B. Evans, R. H. Furneaux, B. Greatrex et al. // J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 51, № 4. – P. 948–956.
18. Bacque E. Synthesis of 3-Amino 3-Phenyl Azetidine / E. Bacque, J.-M. Paris, S. L. Bitoux // Synth. Commun. – 1995. – Vol. 25, № 6. – P. 803–812.

19. *Karikomi M.* A novel synthesis of 3-aminoazetidines by ring transformation of 2-(bromomethyl) aziridines / *M. Karikomi, N. De Kimpe* // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – Vol. 41, № 52. – P. 10295–10298.
20. Dual M3 antagonists-PDE4 inhibitors. Part 2: Synthesis and SAR of 3-substituted azetidinyll derivatives / *L. Provins, B. Christophe, P. Danhaive et al.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17, № 11. – P. 3077–3080.
21. Synthesis and antiviral evaluation of [(2'S,3'S)-bis(hydroxymethyl)azetididin-1-yl]pyrimidine nucleosides: analogs of oxetanocin-A / *F. Hosono, S. Nishiyama, S. Yamamura et al.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1994. – Vol. 4, № 17. – P. 2083–2086.
22. Design and synthesis of bioactive adamantane spiro heterocycles / *N. Kolocouris, G. Zoidis, G. B. Foscolos et al.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17, № 15. – P. 4358–4362.
23. A Practical Process for the Preparation of Azetidine-3-carboxylic Acid / *R. A. Miller, F. Lang, B. Marcune et al.* // *Synth. Commun.* – 2003. – Vol. 33, № 19. – P. 3347–3353.
24. *Guanti G.* Synthesis of chiral non-racemic azetidines by lipase-catalysed acetylations and their transformation into amino alcohols: precursors of chiral catalysts / *G. Guanti, R. Riva* // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2001. – Vol. 12, № 4. – P. 605–618.
25. A Concise Synthesis of a Novel Insulin-Like Growth Factor I Receptor (IGF-IR) Inhibitor / *J. Slade, J. Bajwa, H. Liu et al.* // *Org. Proc. Res. Dev.* – 2007. – Vol. 11, № 5. – P. 825–835.
26. Effects of CS-905, a novel dihydropyridine calcium channel blocker, on arterial pressure, renal excretory function, and inner medullary blood flow in the rat / *Y. Yagil, M. Miyamoto, L. Frasier et al.* // *Am. J. Hypertens.* – 1994. – Vol. 7. – P. 637–646.
27. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AHR-11748, a new antiepileptic agent, in rodents / *D. N. Johnson, M. A. Osmana, K. C. Lawrence, E. A. Swinyardb* // *Epilepsy Research.* – 1990. – Vol. 5, № 3. – P. 185–191.
28. A Practical and Facile Synthesis of Azetidine Derivatives for Oral Carbapenem, L-084 / *T. Isoda, I. Yamamura, S. Tamai et al.* // *Chem. Pharm. Bull.* – 2006. – Vol. 54, № 10. – P. 1408–1411.
29. *Forro E.* Synthesis of enantiopure 1,4-ethyl- and 1,4-ethylene-bridged cispentacin by lipase-catalyzed enantioselective ring opening of β -lactams / *E. Forro, F. Fülöp* // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2004. – Vol. 15, № 4. – P. 573–575.
30. *Podlech J.* Azetidin-3-ones from (S)- α -Amino Acids and Their Reactions with Nucleophiles: Preparation of some azetidine-containing amino-alcohol and amino-acid derivatives / *J. Podlech, D. Seebach* // *Helv. Chim. Acta.* – 1995. – Vol. 78, № 5. – P. 1238–1246.
31. Tandem aza-Michael additions under high pressure: a shortcut to the azanorbornyl skeleton / *A. Y. Rulev, N. Yenil, A. Pesqueta et al.* // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62, № 23. – P. 5411–5416.
32. *Pandey S. K.* Enantioselective synthesis of (2R,3R)- and (2S,3S)- β -hydroxyornithine / *S. K. Pandey, P. Kumar* // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 25. – P. 4167–4169.
33. *Li F.* Pd(Phen)Cl₂ stabilized by ionic liquid: an efficient and reusable catalyst for biphasic oxidative cyclocarbonylation of β -aminoalcohols and 2-aminophenol / *F. Li, C. Xia* // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 28. – P. 4845–4848.
34. *Lee H.-S.* Synthesis of Physiologically Potent β -Amino Alcohols / *H.-S. Lee, S. H. Kang* // *Synlett.* – 2004. – № 10. – P. 1673–1685.
35. 4-Formylazetididin-2-one as a Useful Building Block for the Formal Synthesis of xylo-(2S,3R,4R)-Phytosphingosine and threo-(2S,3S)-Sphingosine / *A. S. Kale, P. S. Sakle, V. K. Gumaste, A. R. A. S. Deshmukh* // *Synthesis.* – 2007. – № 17. – P. 2631–2636.
36. *Garud D. R.* Selenium-Containing Bicyclic β -Lactams / *D. R. Garud, M. Ninomiya, M. Koketsu* // *Heterocycles.* – 2010. – Vol. 81, № 11. – P. 2439–2463.
37. *Clader J. W.* Ezetimibe and other Azetidinone Cholesterol Absorption Inhibitors / *J. W. Clader* // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 5, № 3. – P. 243–256.
38. Azetidin-2-ones, Synthons for Biologically Important Compounds / *A. R. A. S. Deshmukh, B. M. Bhawal, D. Krishnaswamy et al.* // *Curr. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 11, № 4. – P. 1889–1920.
39. SmI₂-Mediated Cyclizations of Derivatized β -Lactams for the Highly Diastereoselective Construction of Functionalized Prolines / *M. F. Jacobsen, M. Turks, R. Hazell, T. Skrydstrup* // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67, № 8. – P. 2411–2417.
40. Asymmetric Synthesis of 1-(2- and 3-Haloalkyl)azetididin-2-ones as Precursors for Novel Piperazine, Morpholine, and 1,4-Diazepane Annulated Beta-Lactams / *W. Van Brabandt, M. Vanwalleghem, M. D'hooghe, N. De Kimpe* // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71, № 18. – P. 7083–7086.

41. Okutani T. Studies on Azetidine Derivatives. II. Reactions and Stereochemistry of 3-Substituted 1-Cyclohexyl-2-phenylazetidines / T. Okutani, K. Masuda // Chem. Pharm. Bull. – 1974. – Vol. 22, № 7. – P. 1498–1505.
42. Пат. 4639334 США. МПК C07D 205/04, C07D 205/08. Preparation of 1-benzylazetidine-3-ol derivatives / Wood D. A., Briner P. H. – № 732.214; Заявл. 09.05.1985; Опыбл. 27.01.1987.
43. Couty F. Azetidines: New Tools for the Synthesis of Nitrogen Heterocycles / F. Couty, G. Evano // Synlett. – 2009. – № 19. – P. 3053–3064.
44. De Figueiredo M. R. N,N'-Carbonyldiimidazole-Mediated Cyclization of Amino Alcohols to Substituted Azetidines and Other N-Heterocycles / M. R. de Figueiredo, R. Fröhlich, M. Christmann // J. Org. Chem. – 2006. – Vol. 71, № 11. – P. 4147–4154.
45. Münch A. A Mannich-Cyclization Approach for the Asymmetric Synthesis of Saturated N-Heterocycles / A. Münch, B. Wendt, M. Christmann // Synlett. – 2004. – № 15. – P. 2751–2755.
46. A versatile enantiospecific approach to 3-azetidinols and aziridines / M. Poch, X. Verdaguer, A. Moyano et al. // Tetrahedron Lett. – 1991. – Vol. 32, № 47. – P. 6935–6938.
47. Stereoselective synthesis of 1,3-amino alcohols and 1,3-amino ketones / J. Barluenga, E. Aguilar, S. Fustero et al. // J. Org. Chem. – 1992. – Vol. 57, № 4. – P. 1219–1223.
48. 1,3-Amino alcohols from 4-amino-1-aza dienes. Diastereo- and enantioselective approach to the four diastereoisomers of the N-terminal amino acid component of nikkomycins B and BX / J. Barluenga, A. L. Viado, E. Aguilar et al. // J. Org. Chem. – 1993. – Vol. 58, № 22. – P. 5972–5975.
49. Couty F. Synthesis of Chiral Non Racemic Azetidines / F. Couty, G. Evano, D. Prim // Mini-Rev. Org. Chem. – 2004. – Vol. 1, № 2. – P. 133–148.
50. Synthesis of azetidine-type taxanes / I. Fenoglio, G. M. Nano, D. G. V. Velde, G. Appendino // Tetrahedron Lett. – 1996. – Vol. 37, № 18. – P. 3203–3206.
51. Aelterman W. A Convenient Synthesis of 3,3-Dichloroazetidines, a New Class of Azetidines / W. Aelterman, J.-P. Declercq, N. De Kimpe // J. Org. Chem. – 1998. – Vol. 63, № 1. – P. 6–11.
52. Fernández-Megía E. A Short, Efficient, and Stereoselective Procedure for the Synthesis of cis-3-Hydroxymethyl-aziridine-2-carboxylic Acid Derivatives, Important Intermediates in the Synthesis of Mitomycinoids / E. Fernández-Megía, M. A. Montaos, F. J. Sardina // J. Org. Chem. – 2000. – Vol. 65, № 20. – P. 6780–6783.
53. Prasad B. A. B. 2-Aryl-N-tosylazetidines as Formal 1,4-Dipoles for [4+2] Cycloaddition Reactions with Nitriles: An Easy Access to the Tetrahydropyrimidine Derivatives / B. A. B. Prasad, A. Bisai, V. K. Singh // Org. Lett. – 2004. – Vol. 6, № 26. – P. 4829–4831.
54. De Kimpe N. Synthesis of 3,3-dimethylazetidine-2-carboxylic acid and some derivatives / N. De Kimpe, M. B. D. Tourwe // Tetrahedron. – 1998. – Vol. 54, № 11. – P. 2619–2630.
55. Fröhlich J. A Novel Synthesis of 3,3-(Spiro)substituted Azetidines / J. Fröhlich, F. Sauter, K. Blasl // Heterocycles. – 1994. – Vol. 37, № 3. – P. 1879–1891.
56. Expedient synthesis of sulfoazetidine spiro-C-glycosides from ketose acetals / F. J. Sayago, M. A. Pradera, C. Gasch, J. Fuentes // Tetrahedron. – 2006. – Vol. 62, № 5. – P. 915–921.
57. Highly efficient diastereoselective biocatalytic acylation of a diastereotopic furanose diol and synthesis of key intermediates for amino derivatized bicyclonucleosides / A. K. Prasad, S. Roy, R. Kumar et al. // Tetrahedron. – 2003. – Vol. 59, № 8. – P. 1333–1338.
58. Hillier M. C. A One-Pot Preparation of 1,3-Disubstituted Azetidines / M. C. Hillier, C. Chen // J. Org. Chem. – 2006. – Vol. 71, № 20. – P. 7885–7887.
59. Synthesis of monosaccharide-fused azetidines / T. Michaud, J. Chanet-Ray, S. Chou, J. Gelas // Carbohydr. Res. – 1997. – Vol. 299, № 4. – P. 253–269.
60. Aziridines and epoxides in organic synthesis: Ed. A. K. Yudin. – Weinheim: Wiley-VCH. – 2006. – 495 p.
61. Marples B. A. An investigation into the β -cleavage of aziridinylcarbonyl radicals / B. A. Marples, R. C. Toon // Tetrahedron Lett. – 1999. – Vol. 40, № 26. – P. 4873–4876.
62. Aza-Payne Rearrangement of Activated 2-Aziridinemethanols and 2,3-Epoxy Amines under Basic Conditions / T. Ibuka, K. Nakai, H. Habashita et al. // J. Org. Chem. – 1995. – Vol. 60, № 7. – P. 2044–2058.
63. Ohno H. 2-Ethynylaziridines as Chiral Carbon Nucleophiles: Stereoselective Synthesis of 1,3-Amino Alcohols with Three Stereocenters via Allenylindium Reagents Bearing a Protected Amino Group / H. Ohno, H. Hamaguchi, T. Tanaka // J. Org. Chem. – 2001. – Vol. 66, № 5. – P. 1867–1875.

64. Tsuge H. Regio- and stereo-selective synthesis of trifluoromethylated isoxazolidines by 1,3-dipolar cycloaddition of 1,1,1-trifluoro-3-phenylsulfonylpropene with nitrones, and their conversion into trifluoromethylated syn-3-amino alcohols / H. Tsuge, T. Okano, S. Eguchi // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1995. – № 21. – P. 2761–2766.
65. Ella-Menye J.-R. New Synthesis of Chiral 1,3-Oxazinan-2-ones from Carbohydrate Derivatives / J.-R. Ella-Menye, V. Sharma, G. Wang // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70, № 2. – P. 463–469.
66. Regio- and Stereospecific Syntheses of syn- and anti-1,2-Imidazolylpropylamines from the Reaction of 1,1-Carbonyldiimidazole with syn- and anti-1,2-Amino Alcohols / M. J. Mulvihill, C. Cesario, V. Smith et al. // *J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 69, № 15. – P. 5124–5127.
67. Tottleben M. J. Imidazole Transfer from 1,1'-Carbonyldiimidazole and 1,1'-(Thiocarbonyl) diimidazole to Alcohols. A New Protocol for the Conversion of Alcohols to Alkylheterocycles / M. J. Tottleben, J. P. Freeman, J. Szmuszkovicz // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62, № 21. – P. 7319–7323.
68. Design and Synthesis of Piperidine-Containing Sphingoid Base Analogues / J. Cho, Y. M. Lee, D. Kim, S. Kim // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74, № 10. – P. 3900–3904.
69. Cromwell N. H. The azetidines. Recent synthetic developments / N. H. Cromwell, B. Phillips // *Chem. Rev.* – 1979. – Vol. 79, № 4. – P. 331–358.
70. Franck X. Regioselective synthesis of azetidines or pyrrolidines by selenium-induced cyclization of secondary homoallylic amines / X. Franck, S. Leleu, F. Outurquin // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 33. – P. 4437–4440.
71. Microwave-assisted synthesis of azetidines in aqueous media / B. A. Burkett, S. Z. Ting, G. C. S. Gan, C. L. L. Chai // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, № 47. – P. 6590–6592.
72. Azetidines and bisazetidines. Their synthesis and use as the key intermediates to enantiomerically pure diamines, amino alcohols, and polyamines / I. Ojima, M. Zhao, T. Yamato et al. // *J. Org. Chem.* – 1991. – Vol. 56, № 18. – P. 5263–5277.
73. Trichloromethyl Ketones as Synthetically Versatile Donors: Application in Direct Catalytic Mannich-Type Reactions and the Stereoselective Synthesis of Azetidines / H. Morimoto, S. H. Wiedemann, A. Yamaguchi et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2006. – Vol. 45, № 19. – P. 3146–3150.
74. Karikomi M. Stereoselective synthesis of 3-hydroxyazetidines via regioselective halogenation of 2,3-epoxyamines by using magnesium bromide / M. Karikomi, K. Arai, T. Toda // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38, № 34. – P. 6059–6062.
75. Stereoselective Synthesis of Azetidines and Pyrrolidines from N-tert-Butylsulfonyl(2-aminoalkyl)oxiranes / M. Medjahdi, J. C. Gonzalez-Gomez, F. Foubelo, M. Yus // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74, № 20. – P. 7859–7865.
76. Analogues of Key Precursors of Aspartyl Protease Inhibitors: Synthesis of Trifluoromethyl Amino Epoxides / T. N. T. Ngoc, G. Magueur, M. Ourévitch et al. // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70, № 2. – P. 699–702.
77. Gaertner V. R. Cyclization of 1-alkylamino-3-halo 2-alkanols to 1-alkyl-3-azetidinols / V. R. Gaertner // *J. Org. Chem.* – 1967. – Vol. 32, № 10. – P. 2972–2976.
78. Gaertner V. R. Cyclization of 1-alkylamino-3-halo-2-alkanols to 1-alkyl-3-azetidinols / V. R. Gaertner // *Tetrahedron Lett.* – 1966. – Vol. 7, № 39. – P. 4691–4694.
79. New investigations of the reaction of epichlorohydrin with hindered amines: X-ray and NMR analyses / M. Laguerre, C. Boyer, J.-M. Leger, A. Carpy // *Can. J. Chem.* – 1989. – Vol. 67, № 10. – P. 1514–1522.
80. Buriks R. S. Intramolecular cyclization products from alkanolamines and epichlorohydrin / R. S. Buriks, E. G. Lovett // *J. Org. Chem.* – 1987. – Vol. 52, № 23. – P. 5247–5254.
81. Okutani T. Studies on Azetidine Derivatives. I. Synthesis of 3-Substituted Azetidine Derivatives / T. Okutani, T. Kaneko, K. Masuda // *Chem. Pharm. Bull.* – 1974. – Vol. 22, № 7. – P. 1490–1497.
82. Ring Opening of Azetidinols by Phenols: Regiochemistry and Stereochemistry / R. H. Higgins, W. J. Faircloth, R. G. Baughman, Q. L. Eaton // *J. Org. Chem.* – 1994. – Vol. 59, № 8. – P. 2172–2178.
83. Facile Syntheses of Azetidin-3-ols by Rearrangement of 2,3-Epoxypropylamines / C. H. Oh, C. Y. Rhim, C. H. You, J. R. Cho // *Synth. Commun.* – 2003. – Vol. 33, № 24. – P. 4297–4302.

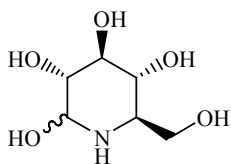
84. Katritzky A. R. Novel syntheses of 1,3,3-trinitroazetidine / A. R. Katritzky, D. J. Cundy, J. Chen // *J. Heterocycl. Chem.* – 1994. – Vol. 31, № 2. – P. 271–275.
85. Catalytic Epoxidation of Alkenes with Oxone / S. E. Denmark, D. C. Forbes, D. S. Hays et al. // *J. Org. Chem.* – 1995. – Vol. 60, № 5. – P. 1391–1407.
86. Synthesis and x-ray crystal structure of 1,3,3-trinitroazetidine / T. G. Archibald, R. Gilardi, K. Baum, C. George // *J. Org. Chem.* – 1990. – Vol. 55, № 9. – P. 2920–2924.
87. Vuilhorgne M. A Convenient Method for the Preparation of 3-Azetidinylidene Acetic Acid / M. Vuilhorgne, A. Commerçon, S. Mignani // *Chem. Lett.* – 1999. – Vol. 28, № 7. – P. 605–606.
88. Carruthers N. I. A Straightforward Synthesis of Azetidin-3-ylacetic Acid / N. I. Carruthers, S.-C. Wong, T.-M. J. Chan // *J. Chem. Res. (S)*. – 1996. – № 9. – P. 430–431.
89. Synthesis of 1-Alkyl-3-hydroxy-2-phenylazetidines / T. Toda, M. Karikomi, M. Ohshima, M. Yoshida // *Heterocycles*. – 1992. – Vol. 33, № 2. – P. 511–514.
90. Constantieux T. Efficient Access to Aminoalcohols and N-Alkyl-3-Azetidinols / T. Constantieux, S. Grelier, J.-P. Picard // *Synlett*. – 1998. – № 5. – P. 510–512.
91. Synthesis of tert-Butyl 6-Oxo-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carboxylate / M. J. Meyers, I. Muizebelt, J. van Wiltenburg et al. // *Org. Lett.* – 2009. – Vol. 11, № 16. – P. 3523–3525.
92. A Straightforward Synthesis of Enantiopure Bicyclic Azetidines / M. Sivaprakasam, F. Couty, O. David et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2007. – № 34. – P. 5734–5739.
93. Laurent M. Synthesis of (1'R,3S,4S)-3-[1'-(tert-Butyldimethylsilyloxy)ethyl]-4-(cyclopropylcarbonyloxy)azetidin-2-one / M. Laurent, M. Cérésiat, J. Marchand-Brynaert // *Eur. J. Org. Chem.* – 2006. – № 16. – P. 3755–3766.
94. A new synthetic strategy for the penems. Total synthesis of (5R,6S,8R)-6-(α -hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)penem-3-carboxylic acid / S. Hanessian, A. Bedeschi, C. Battistini, N. Mongelli // *J. Am. Chem. Soc.* – 1985. – Vol. 107, № 5. – P. 1438–1439.
95. Nadir U. K. Reaction of N-arylsulfonylaziridines with dimethylsulfoxonium methylide in the presence of 18-crown-6 – An improved synthesis of 2-aryl-N-arylsulfonylazetidines / U. K. Nadir, A. Arora // *Indian J. Chem., Sect. B*. – 1998. – Vol. 37, № 2. – P. 163–166.
96. Malik S. A Facile Synthesis of 1-Arenesulfonylazetidines through Reaction of 1-Arenesulfonylaziridines with Dimethylsulfoxonium Methylide Generated under Microwave Irradiation / S. Malik, U. K. Nadir // *Synlett*. – 2008. – № 1. – P. 108–110.
97. Nadir U. K. Reaction of N-arylsulfonylaziridines with dimethylsulfoxoniummethoxycarbonyl methylide: regio- and stereo-selective synthesis of 1-arylsulfonyl-2-ethoxycarbonyl azetidines / U. K. Nadir, A. Arora // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. – 1995. – № 20. – P. 2605–2609.
98. Malik S. Microwave-Assisted Regioselective Synthesis of trans-1-Arenesulfonyl-2-ethoxycarbonyl-3-phenylazetidines / S. Malik, U. K. Nadir, P. S. Pandey // *Synth. Commun.* – 2010. – Vol. 40, № 11. – P. 1631–1638.
99. Marshall J. A. Formation of Transient Chiral Allenylindium Reagents from Enantioenriched Propargylic Mesylates through Oxidative Transmetalation. Applications to the Synthesis of Enantioenriched Homopropargylic Alcohols / J. A. Marshall, C. M. Grant // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64, № 3. – P. 696–697.
100. Convenient Synthesis of trans- β -Amino Carboxylic Esters with an Azetidine Skeleton via Rearrangement of β,γ -Aziridino α -amino Esters / L. Kiss, S. Manginckx, F. Fülöp, N. De Kimpe // *Org. Lett.* – 2007. – Vol. 9, № 21. – P. 4399–4402.
101. Tehrani K. A. Syntheses and Transformations of 2-Methyleneaziridines and 2-Methyleneazetidines / K. A. Tehrani, N. De Kimpe // *Curr. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 13, № 8. – P. 854–877.
102. De Kimpe N. A New Synthesis of 2-Methyleneaziridines / N. De Kimpe, D. De Smaele, Z. Sakonyi // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62, № 8. – P. 2448–2452.
103. Cariou C. C. A. Rapid Synthesis of 1,3,4,4-Tetrasubstituted β -Lactams from Methyleneaziridines Using a Four-Component Reaction / C. C. A. Cariou, G. J. Clarkson, M. Shipman // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73, № 24. – P. 9762–9764.
104. Funaki I. Synthesis of 3-aminopyrrolidin-2-ones by an intramolecular reaction of aziridinecarboxamides / I. Funaki, L. Thijs, B. Zwanenburg // *Tetrahedron*. – 1996. – Vol. 52, № 29. – P. 9909–9924.
105. Khumtaveeporn K. Transition Metal Mediated Carbonylative Ring Expansion of Heterocyclic Compounds / K. Khumtaveeporn, H. Alper // *Acc. Chem. Res.* – 1995. – Vol. 28, № 10. – P. 414–422.

- 106.** On the effect of ring substituents in the carbonylation of aziridines / P. Davoli, A. Forni, I. Moretti et al. // *Tetrahedron*. – 2001. – Vol. 57, № 9. – P. 1801–1812.
- 107.** Mahadevan V. [Lewis Acid]+[Co(CO)₄] = Complexes: A Versatile Class of Catalysts for Carbonylative Ring Expansion of Epoxides and Aziridines / V. Mahadevan, Y. D. Y. L. Getzler, G. W. Coates // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – Vol. 41, № 15. – P. 2781–2784.
- 108.** Carbonylation of Silylated Hydroxymethyl Aziridines to β -Lactams / P. Davoli, I. Moretti, F. Prati, H. Alper // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64, № 2. – P. 518–521.
- 109.** Piotti M. E. Inversion of Stereochemistry in the Co₂(CO)₈-Catalyzed Carbonylation of Aziridines to β -Lactams. The First Synthesis of Highly Strained trans-Bicyclic β -Lactams / M. E. Piotti, H. Alper // *J. Am. Chem. Soc.* – 1996. – Vol. 118, № 1. – P. 111–116.
- 110.** Alper H. Regiospecific metal-catalyzed ring expansion of aziridines to β -lactams / H. Alper, F. Urso, D. J. H. Smith // *J. Am. Chem. Soc.* – 1983. – Vol. 105, № 22. – P. 6737–6738.
- 111.** Calet S. Enantiospecific and stereospecific rhodium(I)-catalyzed carbonylation and ring expansion of aziridines. Asymmetric synthesis of beta.-lactams and the kinetic resolution of aziridines / S. Calet, F. Urso, H. Alper // *J. Am. Chem. Soc.* – 1989. – Vol. 111, № 3. – P. 931–934.
- 112.** Spears G. W. Novel Entry to a 3,4-Disubstituted 2-Azetidinone Derivative via Palladium-Assisted Carbonylation of a 2-Substituted 3-Vinylaziridine / G. W. Spears, K. Nakanishi, Y. Ohfuné // *Synlett*. – 1991. – № 2. – P. 91–92.
- 113.** Tanner D. Palladium-catalyzed transformation of a hiral vinylaziridine to a β -lactam. An enantioselective route to the carbapenem (+)-PS-5 / D. Tanner, P. Somfai // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1993. – Vol. 3, № 11. – P. 2415–2418.
- 114.** Alper H. Regiospecific synthesis of α -methylene- β -lactams by a homogeneous palladium catalyzed ring expansion-carbonylation reaction / H. Alper, N. Hamel // *Tetrahedron Lett.* – 1987. – Vol. 28, № 28. – P. 3237–3240.
- 115.** Highly Diastereoselective Aziridination of Imines with Trimethylsilyldiazomethane. Subsequent Silyl Substitution with Electrophiles, Ring Opening, and Metalation of C-Silylaziridines A Cornucopia of Highly Selective Transformations / V. K. Aggarwal, E. Alonso, M. Ferrara, S. E. Spey // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67, № 7. – P. 2335–2344.
- 116.** Wang C. Decarboxylative Ring Contractions and Olefin Insertions of Vinyl Oxazinanones / C. Wang, J. A. Tunge // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8, № 15. – P. 3211–3214.
- 117.** Ley S. V. A new route to functionalised π -allyltricarbonyliron lactam complexes from aziridines and their use in stereoselective synthesis and oxidative conversion to β -lactams / S. V. Ley, B. Middleton // *Chem. Commun.* – 1998. – № 18. – P. 1995–1996.
- 118.** Robin S. Preparation of Azetidines by 4-endo trig Cyclizations of N-Cinnamyl Tosylamides / S. Robin, G. Rousseau // *Eur. J. Org. Chem.* – 2000. – № 17. – P. 3007–3011.
- 119.** Robin S. Formation of Four-Membered Heterocycles through Electrophilic Heteroatom Cyclization / S. Robin, G. Rousseau // *Eur. J. Org. Chem.* – 2002. – № 18. – P. 3099–3114.
- 120.** Azetidinic amino acids: stereocontrolled synthesis and pharmacological characterization as ligands for glutamate receptors and transporters / H. Bräuner-Osborne, L. Bunch, N. Chopin et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2005. – Vol. 3, № 21. – P. 3926–3936.
- 121.** Synthesis of enantiopure azetidines: a route to new β -amino alcohols / V. L. De Talence, E. Banide, B. Bertin et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46, № 46. – P. 8023–8025.
- 122.** Synthesis of 3-Fluoroazetidines / W. van Brabandt, G. Verniest, D. D. Smaele et al. // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71, № 18. – P. 7100–7102.
- 123.** Synthesis of alkyl 2-(bromomethyl)aziridine-2-carboxylates and alkyl 3-bromoazetidine-3-carboxylates as amino acid building blocks / S. Mangelinckx, A. Žukauskaitė, V. Buinauskaitė et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 48. – P. 6896–6900.
- 124.** Selective Azetidine and Tetrahydropyridine Formation via Pd-Catalyzed Cyclizations of Allene-Substituted Amines and Amino Acids / F. P. J. T. Rutjes, K. C. M. F. Tjen, L. B. Wolf et al. // *Org. Lett.* – 1999. – Vol. 1, № 5. – P. 717–720.
- 125.** Stereoselective Synthesis of 2-Alkenylaziridines and 2-Alkenylazetidines by Palladium-Catalyzed Intramolecular Amination of α - and β -Amino Allenes / H. Ohno, M. Anzai, A. Toda et al. // *J. Org. Chem.* – 2001. – Vol. 66, № 14. – P. 4904–4914.
- 126.** Carlin-Sinclair A. Asymmetric Synthesis of Functionalized Azetidines through Intramolecular Michael Additions / A. Carlin-Sinclair, F. Couty, N. Rabasso // *Synlett*. – 2003. – № 5. – P. 726–728.

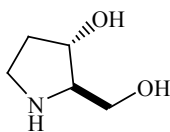
127. New Method for the Generation and Trapping of 1-Azabicyclo[1.1.0]butane. Application to the Synthesis of 1,3-Dinitroazetidine / R. Bartnik, D. Cal, A. P. Marchand et al. // *Synth. Commun.* – 1998. – Vol. 28, № 21. – P. 3949–3954.
128. A Novel Approach to the Synthesis of 1,3,3-trinitroazetidine / A. P. Marchand, D. Rajagopal, S. G. Bott, T. G. Archibald // *J. Org. Chem.* – 1995. – Vol. 60, № 15. – P. 4943–4946.
129. Synthesis of Azetidine Derivatives Using 1-Azabicyclo[1.1.0]butane / K. Hayashi, S. Hiki, T. Kumagai, Y. Nagao // *Heterocycles*. – 2002. – Vol. 56, № 1-2. – P. 433–442.
130. Synthesis and antibacterial activities of new quinolone derivatives utilizing 1-azabicyclo[1.1.0]butane / Y. Ikee, K. Hashimoto, M. Nakashima et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17, № 4. – P. 942–945.
131. *Bartnik R.* Synthesis and Chemistry of Substituted 1-Azabicyclo[1.1.0]butanes / R. Bartnik, A. P. Marchand // *Synlett.* – 1997. – № 9. – P. 1029–1039.
132. *Funke W.* Über Synthesen und Reaktionen von 1-Aza-bicyclo[1.1.0]butane / W. Funke // *Chem. Ber.* – 1969. – Vol. 102, № 9. – P. 3148–3158.
133. *Dejaegher Y.* Rearrangement of 2-Aryl-3,3-dichloroazetidines: Intermediacy of 2-Azetines / Y. Dejaegher, S. Mangelinckx, N. De Kimpe // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67, № 7. – P. 2075–2081.
134. *Petrov V. A.* Reactions of quadricyclane with fluorinated nitrogen-containing compounds. Synthesis of 3-aza-4-perfluoroalkyl-tricyclo[4.2.1.0^{2,5}]non-3,7-dienes / V. A. Petrov, F. Davidson, W. Marshall // *J. Fluor. Chem.* – 2004. – Vol. 125, № 11. – P. 1621–1628.
135. *Higgins R. H.* Conformational analysis of azetidines-evidence for a non-planar ring / R. H. Higgins, N. H. Cromwell, W. W. Paudler // *J. Heterocycl. Chem.* – 1971. – Vol. 8, № 6. – P. 961–966.
136. *Banks H. D.* Is nucleophilic cleavage chemistry practical for 4-membered heterocycles? / H. D. Banks // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – Vol. 7, № 21. – P. 4496–4501.
137. *Jeziorna A.* The stereocontrolled synthesis of polyfunctional organosulfur compounds via chiral azetidinium salts and epoxyamines / A. Jeziorna, B. Krawiecka // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2005. – Vol. 16, № 9. – P. 1577–1581.
138. *Enders D.* Asymmetric Synthesis of 2-Mono- and 2,3-trans-Disubstituted Azetidines / D. Enders, J. Gries, Z.-S. Kim // *Eur. J. Org. Chem.* – 2004. – № 21. – P. 4471–4482.
139. Stereocontrolled Synthesis of 3-Substituted Azetidinic Amino Acids / M. Sivaprakasam, F. Couty, G. Evano et al. // *Synlett.* – 2006. – № 5. – P. 781–785.
140. Convenient Acylative Dealkylation of Tertiary Amines / P. R. Dave, K. A. Kumar, R. Duddu et al. // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 4. – P. 1207–1209.
141. *Kozikowski A. P.* Synthesis of Novel Four-Membered Ring Amino Acids as Modulators of the N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor Complex / A. P. Kozikowski, A. H. Fauq // *Synlett.* – 1991. – № 11. – P. 783–784.
142. *Alcaide B.* Alkyne-Co₂(CO)₆ Complexes in the Synthesis of Fused Tricyclic β -Lactam and Azetidine Systems / B. Alcaide, C. Polanco, M. A. Sierra // *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 63, № 20. – P. 6786–6796.
143. Novel Diethylaluminum Chloride Promoted Reactions of the Azetidine Ring: Efficient and Stereocontrolled Entry to Functionalized Olefins, Pyrrolidines, and Pyrroles / B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, N. R. Salgado // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64, № 26. – P. 9596–9604.
144. Strained azetidinium ylides: new reagents for epoxidation / A. Alex, B. Larmanjat, J. Marrot et al. // *Chem. Commun.* – 2007. – № 24. – P. 2500–2502.
145. *Marchand A. P.* Samarium Iodide Promoted Coupling of N-Substituted Azetidin-3-ones. A Novel Route to Spiroannulated Heterocyclic Oxiranes / A. P. Marchand, A. Devasagayaraj, S. G. Bott // *Heterocycles*. – 1998. – Vol. 49, № 1. – P. 149–156.
146. *Morimoto A.* Studies on Azetidine Derivatives. IV. Synthesis and Some Reactions of Azetidin-3-one Derivatives / A. Morimoto, T. Okutani, K. Masuda // *Chem. Pharm. Bull.* – 1973. – Vol. 21, № 1. – P. 228–231.
147. *Couty F.* Highly stereoselective ring expansion of enantiopure α -hydroxyalkyl azetidines / F. Couty, F. Durrat, D. Prim // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44, № 28. – P. 5209–5212.
148. Selective Synthesis of Eight-Membered Cyclic Ureas by the [6+2] Cycloaddition Reaction of 2-Vinylazetidines and Electron-Deficient Isocyanates / S. Koya, K. Yamanoi, R. Yamasaki et al. // *Org. Lett.* – 2009. – Vol. 11, № 23. – P. 5438–5441.

*Commune est quod natura optimum fecit***Раздел 3****СИНТЕЗ ПЯТИ-СЕМИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ
С ОДНИМ АТОМОМ АЗОТА ИЗ АМИНОСПИРТОВ
И ИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ****3.1. НАХОЖДЕНИЕ В ПРИРОДЕ. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ.
ПУТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ**

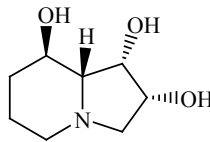
Изучение химии пиперидина тесно связано с развитием химии алкалоидов. Большое число работ в этой области было предпринято с целью синтеза алкалоидов или получения синтетических веществ с аналогичными свойствами. Успехи химии азагетероциклов нашли отражение в последних обзорах, посвященных, в частности, сахарам со структурами азапираноз [1; 2] и их пятичленным аналогам, к числу которых относятся соединения (3.1–3.8) и множество других.



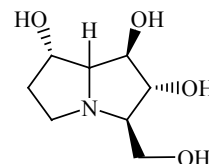
3.1
Ноиримицин



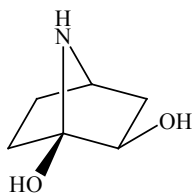
3.2
СУВ



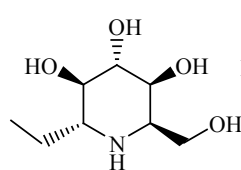
3.3
Сваинсонин



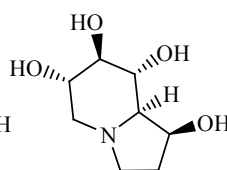
3.4
Алксин



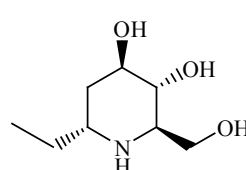
3.5
Калистегин А₃



3.6
(+)-Аденофорин



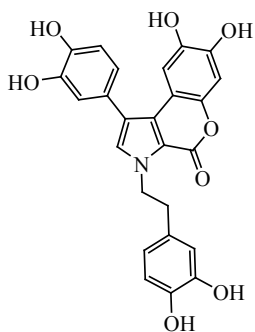
3.7
Кастаноспермин



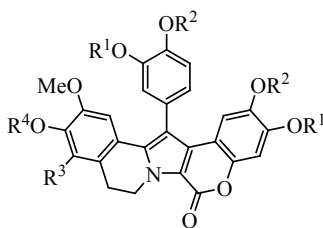
3.8
α-1-С-Этилфагомин

Среди природных азапираноз встречаются производные пиперидина, индолизидина, нортропана; они проявляют противораковую, антидиабетическую, антибактериальную и противовирусную активность [1; 3; 4]. Полигидроксированные пиперидины и пирролидины продемонстрировали сильную ингибирующую активность против гликозидаз и гликозилтрансфераз [3; 5], на их основе были созданы средства борьбы со СПИДом.

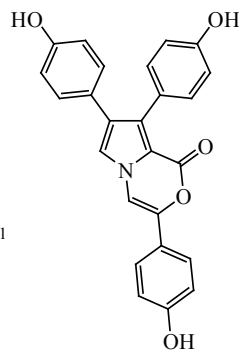
В [6] описаны азотсодержащие гетероциклы, относящиеся к морским алкалоидам, производным 3,4-диарилпиррола. Предложены методы синтеза соединений этой группы, в частности нингалина В (3.9), ламелларинов G и K (3.10, R¹, R² R³, R⁴ = H, Me, OH) и лукианола А (3.11).



3.9

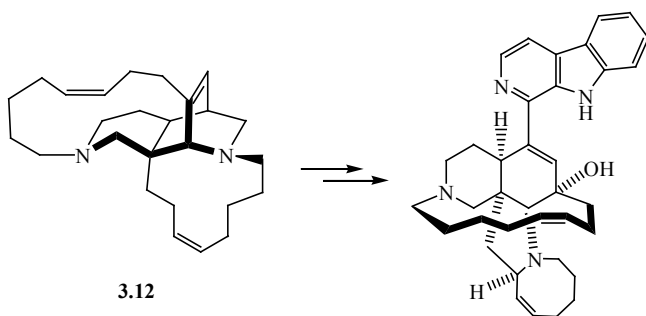


3.10



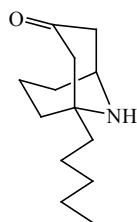
3.11

Многостадийная трансформация природного керамафидина В (**3.12**) позволила синтезировать морской алкалоид манзамин А (**3.13**) [7]. Недавно описаны энантио-селективные синтезы (–)-адалина (**3.14**) и (–)-адалинина (**3.15**) [8; 9].

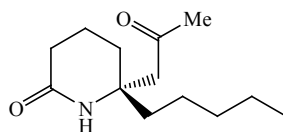


3.12

3.13

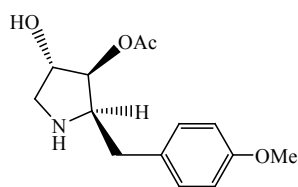


3.14

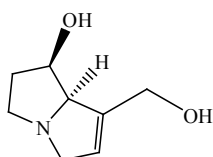


3.15

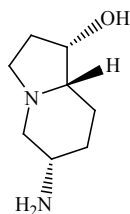
Синтез пирролидинсодержащих алкалоидов [анизомицина (**3.16**), ретронцина (**3.17**), флафрамидина (**3.18**), детоксинина (**3.19**)] описан в работах [8; 10].



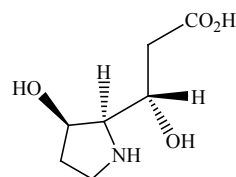
3.16



3.17

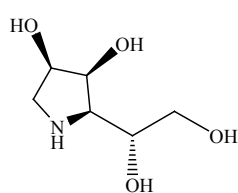


3.18

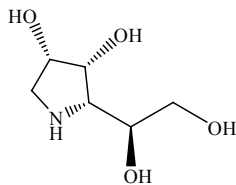


3.19

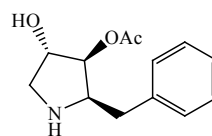
В [11] обсуждено влияние стереохимических особенностей гидроксированных пирролидинов на их биологическую активность. В отличие от 1,4-дидеокси-1,4-имино-*D*-маннитола (DIM, **3.20 а**), сильного ингибитора α -*D*-маннозидазы, соответствующий *L*-энантиомер (*L*-DIM, **3.20 б**) обладает ингибирующей активностью по отношению к нарингиназе.



3.20a

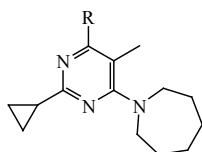


3.20b

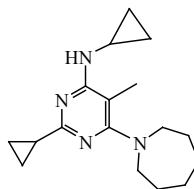


3.21

Высокая биологическая активность характерна для многих представителей замещенных пирролидинов, пиперидинов и более сложных структур, включающих упомянутые гетероциклические фрагменты. В [12; 13] предложен метод синтеза противогрибкового агента (–)-анизомицина (**3.21**). В работах [14; 15] описан дизайн соединений (**3.22**, $R = \text{C}_n\text{H}_{2n}$, $n = 1-4$), обладающих свойствами двойственных M_3 -антагонистов и PDE4-ингибиторов, проявляющих противовоспалительную активность. Среди обширной группы наилучшие свойства, однако, проявил диамин (**3.23**) с одним азогетероциклическим фрагментом.

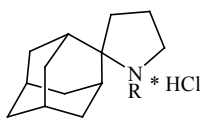


3.22

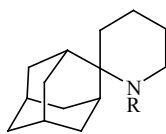


3.23

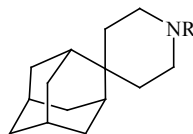
Известны работы по поиску противовирусных агентов среди азогетероциклов [16; 17]. В [16] они найдены среди спирогетероциклов с каркасным фрагментом адамантана (**3.24–3.26**, $R = \text{H}, \text{CH}_3$). При этом наиболее активным оказалось соединение (**3.26**, $R = \text{H}$).



3.24

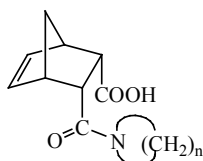


3.25

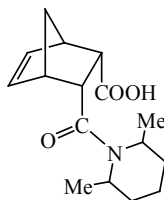


3.26

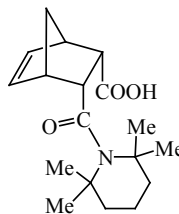
Практически важными при изучении подобных соединений представляются проявления нейротропной активности [18–22]. Известна биологическая активность амидокислот, полученных аминлизом эндикового ангидрида [23]. В группе амидокислот (**3.27**, $n = 4-6$, **3.28**, **3.29**) наивысшую активность (анальгетическую, транквилизирующую, противосудорожную) проявил тетраметилпиперидилкарбоксамид (**3.29**) [24; 25].



3.27

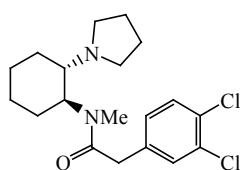


3.28

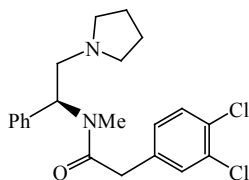


3.29

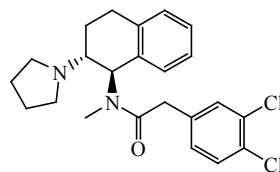
Известны пирролидинсодержащие соединения (**3.30–3.32**), относящиеся к высокоселективным К-опиодным агонистам и проявляющие свойства анальгетиков [18].



3.30

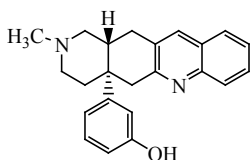


3.31

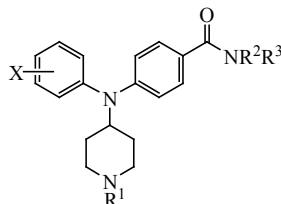


3.32

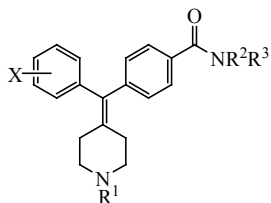
К числу непептидных δ -агонистов, обладающих антиноцицептивным действием, относятся пиперидинсодержащие соединения (3.33–3.36) [19; 26]. В [19] описан синтез и изучена активность многочисленных аналогов соединения (3.36).



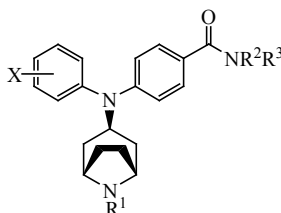
3.33



3.34

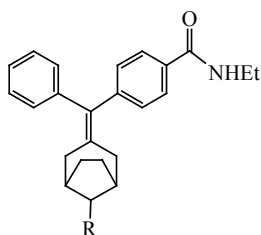


3.35

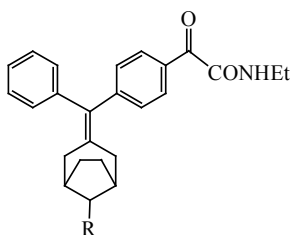


3.36

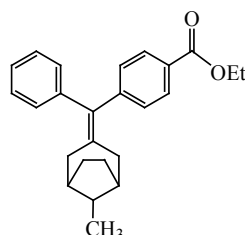
В работе [22] Д. Карсон с сотр. подтвердили отношение к μ - и δ -опиоидным агонистам соединений (3.37–3.39, R = H, Alk), имеющих структуры амидов и сложных эфиров.



3.37

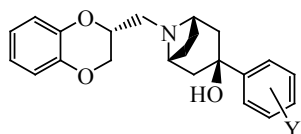


3.38

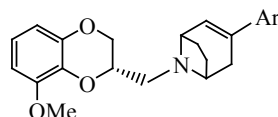


3.39

Бициклические системы (3.40, 3.41) проявили себя как селективные ингибиторы серотонинового 5-HT рецептора и оказались пригодными для лечения депрессий [20].

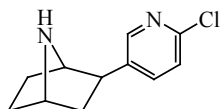


3.40

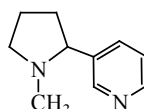


3.41

Выдающуюся роль в истории медицинской и органической химии сыграло открытие Дали [27], который впервые выделил из экстракта кожи эквадорской ядовитой лягушки *Epipedobates tricolor* алкалоид эпибатидин (3.42), имеющий структурное сходство с никотином (3.43) [28].



3.42

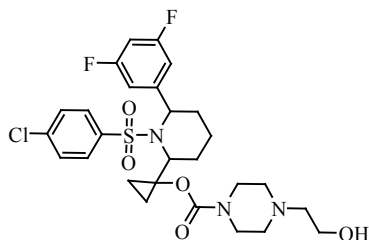


3.43

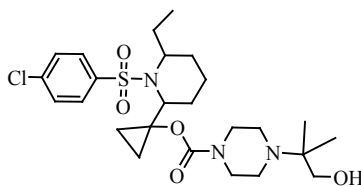
Биологические испытания показали, что эпибатидин (**3.42**) является высокоселективным лигандом для никотинацетилхолинового рецептора и проявляет свойства мощного неопиоидного анальгетика, превышающего противоболевое действие морфина в 200–500 раз [27; 29]. Никотин (**3.43**) также проявляет обезболивающее действие, но ряд побочных эффектов, возникающих в желудочно-кишечном тракте и сердечно-сосудистой системе, делает его терапевтически непригодным [30]. Открытие эпибатидина, мощного обезболивающего средства, способного эффективно подавлять как острую, так и хроническую боль без возникновения побочных эффектов и лекарственной зависимости, возродило живой интерес ученых к гетероциклам подобной структуры.

Открытие Дали дало мощный толчок синтетическим, спектральным и фармакологическим исследованиям большого числа азотсодержащих бициклов, отраженным в работах [31–40]. Наряду с 7-азанорборнанами изучались также 2-азанорборнаны и 2-азанорборнаны [31; 41]. Было показано, что эпибатидин и его аналоги весьма полезны в решении проблем возрастной нейродегенерации (болезни Альцгеймера, Паркинсона, деменции Леви) [32].

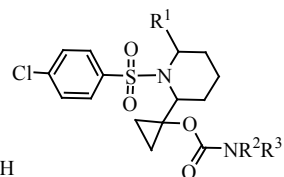
Серия активных ингибиторов γ -секретазы (**3.44–3.46**) использована при конструировании средств для лечения болезни Альцгеймера [17].



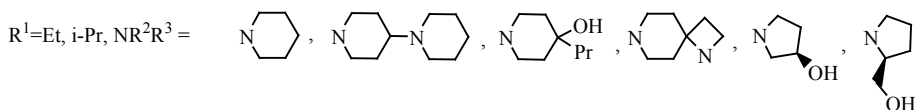
3.44



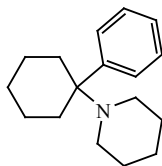
3.45



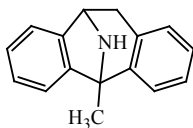
3.46



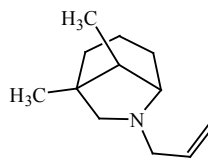
В последние годы возрос интерес к соединениям, проявляющим актопротекторные свойства, препятствующим снижению работоспособности в неблагоприятных условиях среды обитания, а также адаптогенные свойства [42]. Наряду с производными адамантана, в работе названы известные неконкурентные блокаторы канальных сайтов NMDA-рецепторов – фенциклидин (**3.47**), МК-801 (**3.48**), SKF 10047 (**3.49**), способные предупреждать и уменьшать дегенерацию нейронов при неблагоприятных воздействиях.



3.47

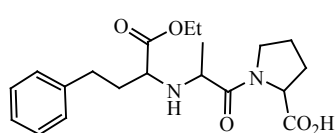


3.48

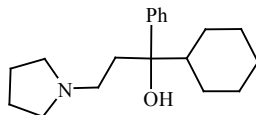


3.49

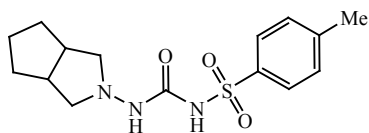
Пяти-, шести- и семичленные циклы с одним атомом азота являются структурными фрагментами многих лекарственных препаратов [43; 44]. Действительно, пирролидиновый цикл входит в структуру антигипертензивного средства эналаприла (**3.50**), антипаркинсонического препарата проциклидина (**3.51**), антидиабетика гликлазида (**3.52**), аналептика пролонтана (**3.53**), антигистаминных препаратов трипролидина и клемастина, нейролептиков ремоксиприда и ализаприда, диуретика пиретанида.



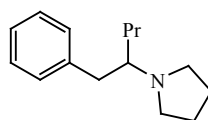
3.50



3.51

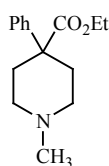


3.52

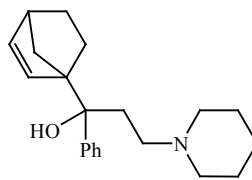


3.53

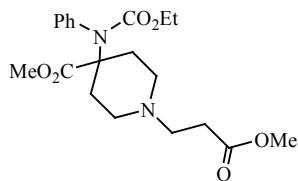
Большое число известных лекарств включает пиперидиновый фрагмент – одно из них, демерол (**3.54**), начали применять в 30–40-х годах XX века [45]. Это вещество обладало эффективным болеутоляющим действием и нашло применение в качестве заменителя морфина. К структурной группе пиперидинов относятся противопаркинсонические препараты бипириден (**3.55**) и будипин, анальгетики ремифентанил (**3.56**), альфапродин и кетидин, антигипертензивные препараты дебрисохин, кетансерин, антиаллергический и неседативный антигистаминный препарат лоратадин, нейролептик галоперидол, коронарный вазодилатор пергексиллин (**3.57**), диуретик клопамид и многие другие.



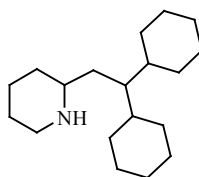
3.54



3.55

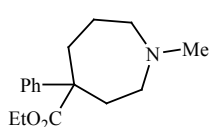


3.56

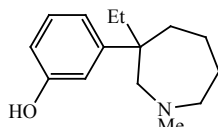


3.57

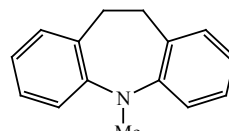
В меньшей степени известны лекарства, включающие семи- и восьмичленные иминные циклы, среди них анальгетики этогептазин (**3.58**), мептазинол (**3.59**), антидепрессант метапромин (**3.60**) и другие.



3.58

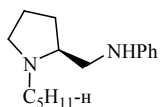


3.59

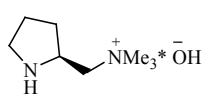


3.60

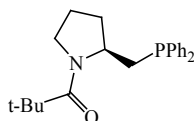
Замещенные пирролидины используются в качестве лигандов при проведении каталитических реакций [46; 47]. В обзоре [48] обсуждено применение большой группы этих соединений, включающей структуры (3.61–3.67), в различных энантиоселективных каталитических превращениях.



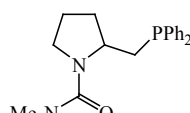
3.61



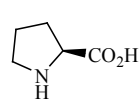
3.62



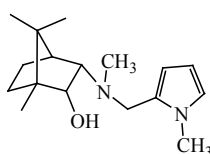
3.63



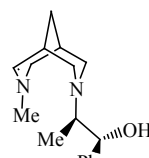
3.64



3.65

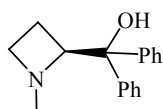
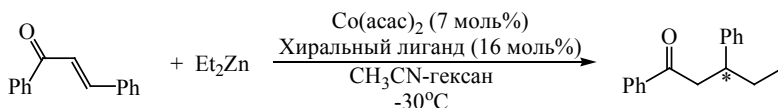


3.66

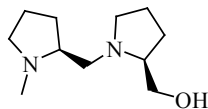


3.67

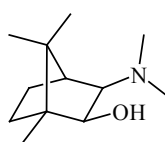
Феринга с сотр. [49] показали, что участие кобальтсодержащего катализатора в присутствии оптически активных лигандов (3.68, 3.69) приводит к энантиоселективному сопряженному присоединению диэтилцинка к халконам. В качестве лигандов испытаны также аминоспирты (3.70 а,б).



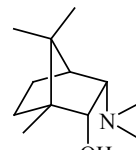
3.68



3.69

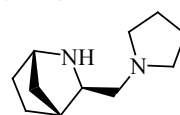
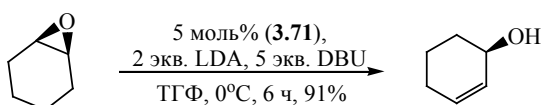


3.70a



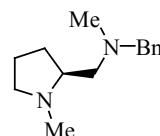
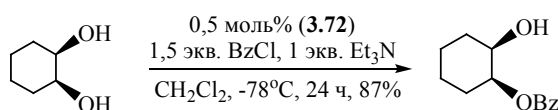
3.70b

В многочисленных работах по десимметризации *мезо*-эпоксидов наряду с литийдиизопропиламидом (LDA) успешно испытан диамин (3.71) [38].



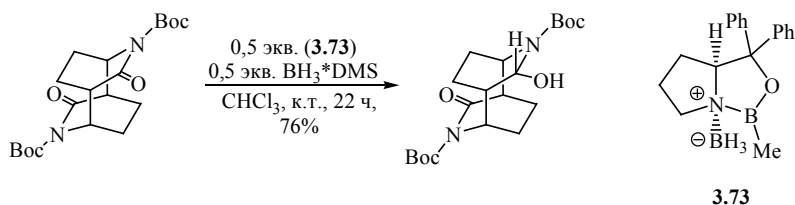
3.71

Асимметрическое ацилирование *мезо*-1,2-диолю осуществили с участием лиганда (3.72) [50; 51].

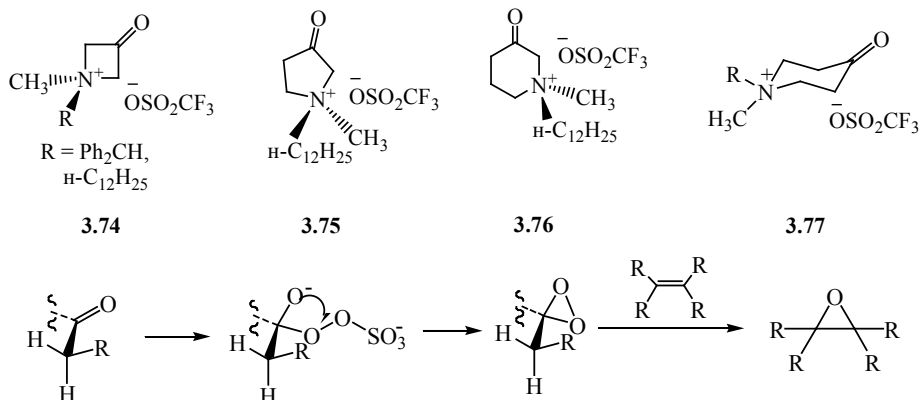


3.72

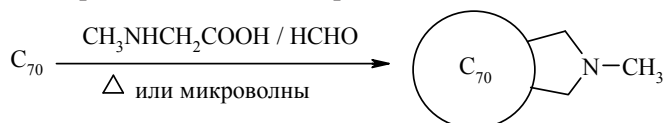
Восстановление карбонильных групп проведено с участием катализатора (3.73) [52].



Для проведения каталитического эпоксидирования алкенов оксоном Денмарком [53] синтезированы и успешно использованы катализаторы (3.74–3.77). Ниже приведен предполагаемый механизм реакции:

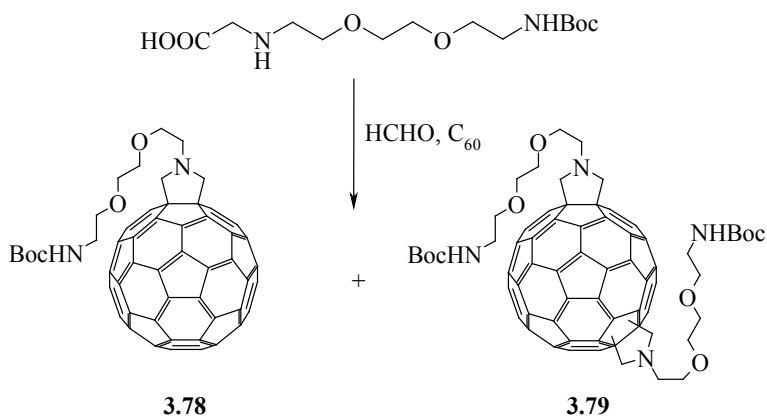


Особую ценность представляют пирролидины, встроенные в сложные полициклические системы. В 2000 г. Ф. Ланга с сотр. провели циклоприсоединение *N*-метилазометинида к фуллерену C_{70} и продемонстрировали влияние микроволнового излучения на региохимию этого процесса [54].



В 2009 г. Коневым с сотр. подобное соединение было получено в результате циклоприсоединения дибензоксазепиний илида к C_{60} -фуллерену [55]. Илид получен на основе азиридина, описанного в [56].

М. Прато с сотр. [57] недавно сообщили о синтезе четырех классов моно- и бис-аддуктов на основе фуллерена C_{60} , в частности соединений (3.78, 3.79).



3.2. ТРАНСФОРМАЦИЯ АМИНОСПИРТОВ В ПЯТИ-СЕМИЧЛЕННЫЕ
АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

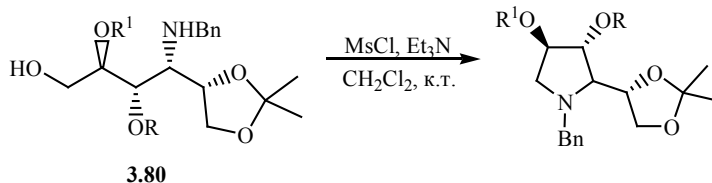
Возможность получения этих систем замыканием цикла на основе дигалогенидов, аминогалогенидов, аминспиртов и диаминов рассматривали с давних пор; при этом основную проблему исследователи видели в синтезе предшественников этих соединений [45]. В связи с открывшейся в последние годы возможностью рассматривать аминспирты как оптимальные строительные блоки для конструирования разнообразных циклических систем мы предлагаем обсуждение этих бинуклеофилов как основы для синтеза пиперидинов и пирролидинов.

В [58; 59] приведена классификация методов циклодегидратации aminoalkоголей, разделяющая их, прежде всего, на «прямые» и «непрямые» методики.

«Прямые» методы циклодегидратации aminoalkоголей, приводящие к соответствующим циклическим аминам, включают, прежде всего, галогенирование с образованием галоаминных интермедиатов; использование кислых сред с генерированием соответствующих катионных интермедиатов; реакцию Мицунобу, взаимодействие с карбонилдимидазолом и редокс-металлорганическими реагентами, такими как $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ и $\text{RhH}_2(\text{PPh}_3)_4$.

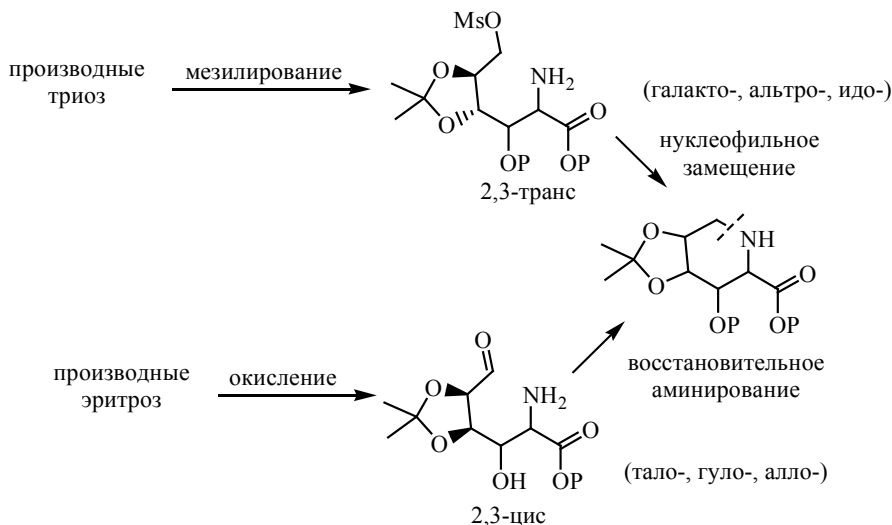
В [58] упомянуты классические «непрямые» методики циклодегидратации аминспиртов, включающие последовательную защиту *N*-нуклеофильных центров, *O*-активацию, циклизацию и депротекцию (снятие защиты).

Ниже приведен пример «непрямой» дегидратации за счет активации кислородного атома введением мезильной группы в молекулу аминспирта (**3.80**, $\text{R} = \text{Me}$, TMS , $\text{R}^1 = \text{H}$, Bn , TIPS) [60]:



Ряд аналогичных превращений вошел в раздел по восстановительной циклизации, однако результаты последних лет свидетельствуют о преимущественном развитии методов «прямой» циклодегидратации.

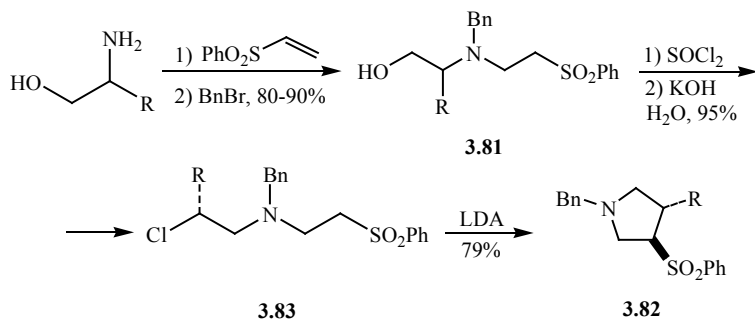
Следует отметить, что наряду с нуклеофильным замещением, наблюдаемым в момент гетероциклизации, параллельно используются и отражены в настоящем обзоре пути, включающие окислительные и восстановительные процессы, как это происходит в ряде реакций сахаров [61].



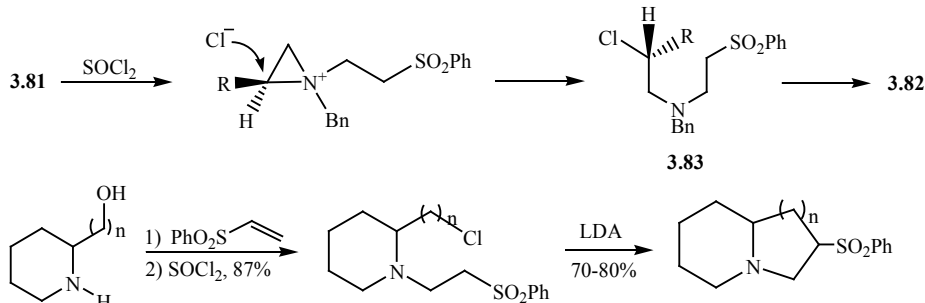
В обзоре упомянуты также специальные и многокомпонентные методы превращения аминоалкоголей в пяти- и шестичленные *N*-содержащие циклические системы.

3.2.1. Действие хлористого тионила, кислот и их солей

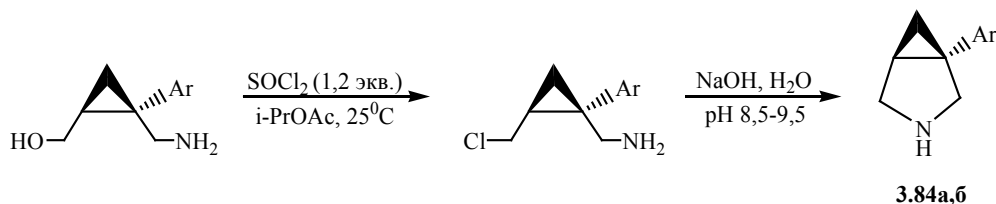
Активация и дегидратация аминспиртов (**3.81**, R = Me, Bn, *i*-Pr) возможна при использовании хлористого тионила с непосредственным превращением в пирролидин (**3.82**) [62].



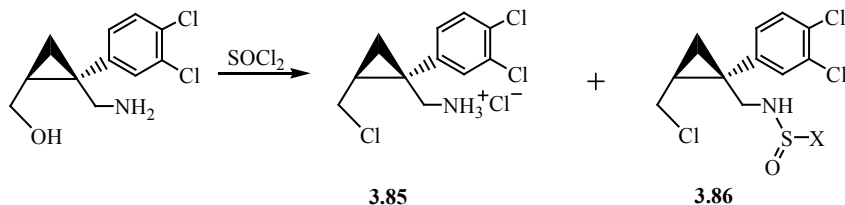
Перегруппировку субстрата (**3.81**) объясняют промежуточным образованием иона азиридиния, приводящего к интермедиату (**3.83**).



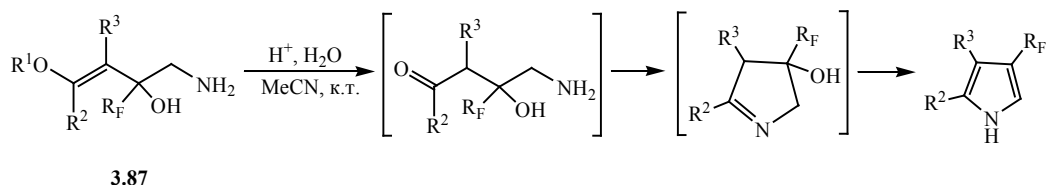
В работе [58] хлорирование-циклодегидратация использованы для разработки метода синтеза биологически активных (+)-бицифадина и DOV-21947 (**3.84 a, б**, Ar = 4-MeC₆H₄, 3,4-Cl₂C₆H₃) [63].



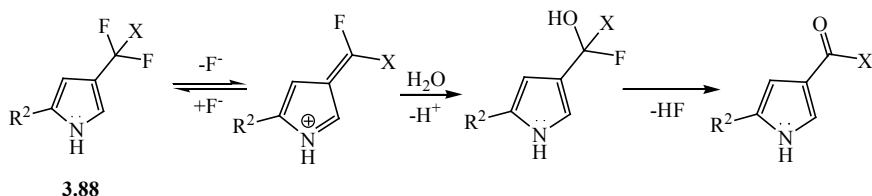
Хлорирование аминспирта приводит к смеси продуктов (**3.85**) и (**3.86**, X = Cl, OH) в соотношении (3 : 2), которые подвергаются дальнейшей гетероциклизации [58].



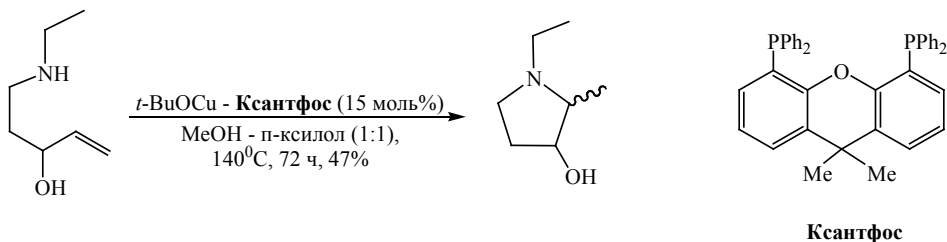
В [64] предложен метод синтеза 3-полифторалкилсодержащих пирролов превращением аминоспирта (**3.87**, $R^1, R^2, R^3 = \text{Me, Et, Ph, H, Br}$, $R_F = \text{CF}_3, \text{CHF}_2, \text{CF}_2\text{Cl}, \text{C}_2\text{F}_5$) в кислой среде.



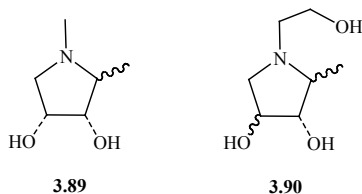
Ниже представлен механизм гидролиза соединения (**3.88**, $X = \text{F, H, Cl, CF}_3$):



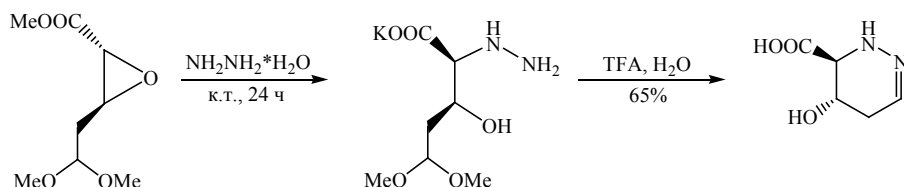
Гидроксильрованные пирролидины и пиперидины получены превращением аминоспиртов с незамещенными нуклеофильными центрами путем Cu(I) -катализированного внутримолекулярного гидроаминирования [65].



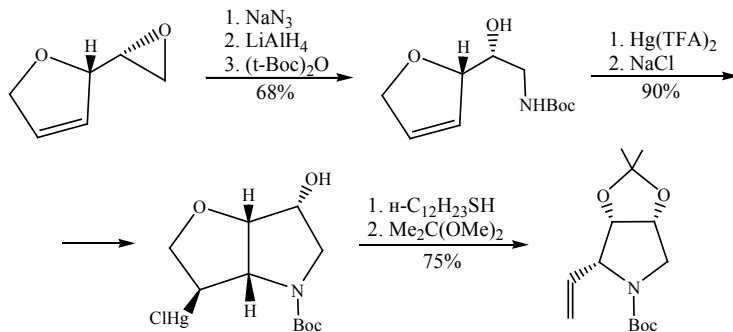
Показательно, что гетероциклизация легко протекает в присутствии двух и трех гидроксильных групп [синтез соединений (**3.89**, **3.90**)] и не имеет места, если группа OH защищена (OTBDMS).



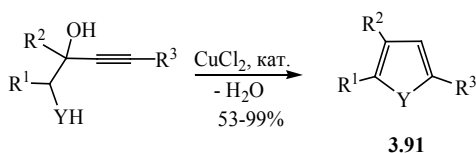
Гидразиноспирты циклизуются под действием трифторуксусной кислоты (TFA) [66].



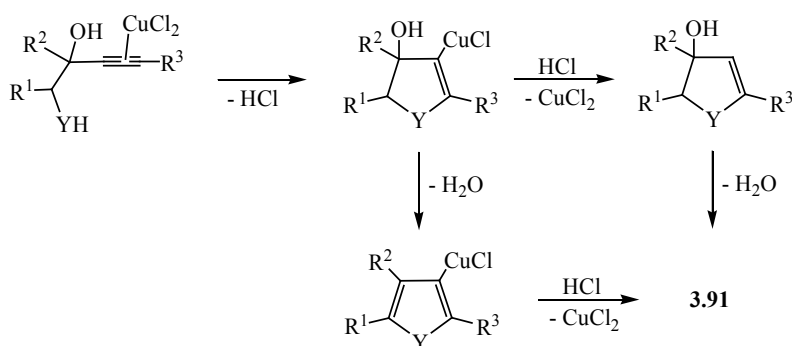
В качестве циклизующих агентов используют также TFA-соли и другие соли металлов [67; 68].



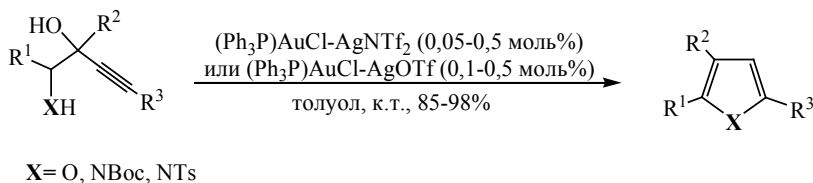
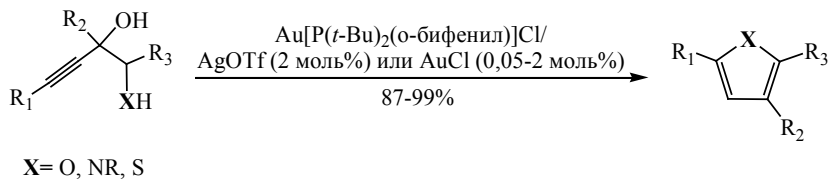
Гетероциклы (**3.91**, Y = O, NBoc, NTs, R¹ = H, Alk, R² = H, Ar, R³ = Alk, Ar) получены в мягких условиях [68].



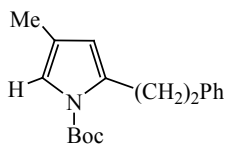
В работе [68] приведен возможный механизм образования замещенных фуранов и пирролов.



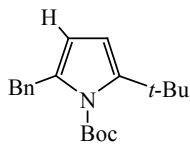
Замещенные фураны, пирролы и тиафены получают с помощью солей золота [69; 70].



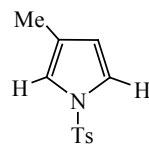
В [70] описан синтез замещенных пирролов (**3.92–3.94**) с использованием комбинации Au/Ag-катализаторов.



3.92

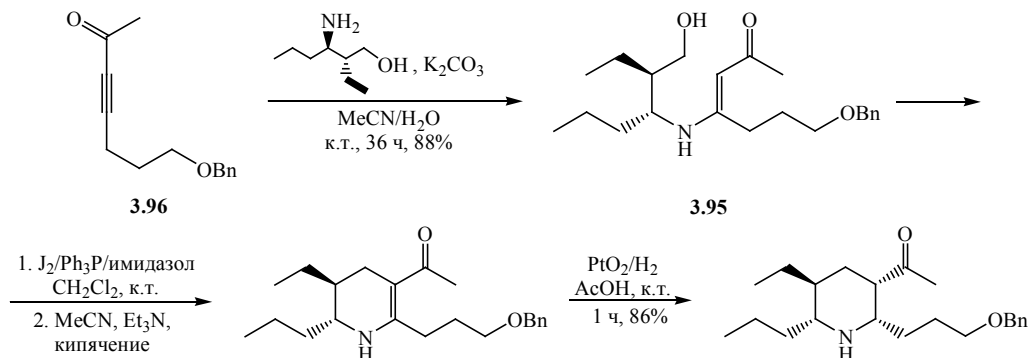


3.93

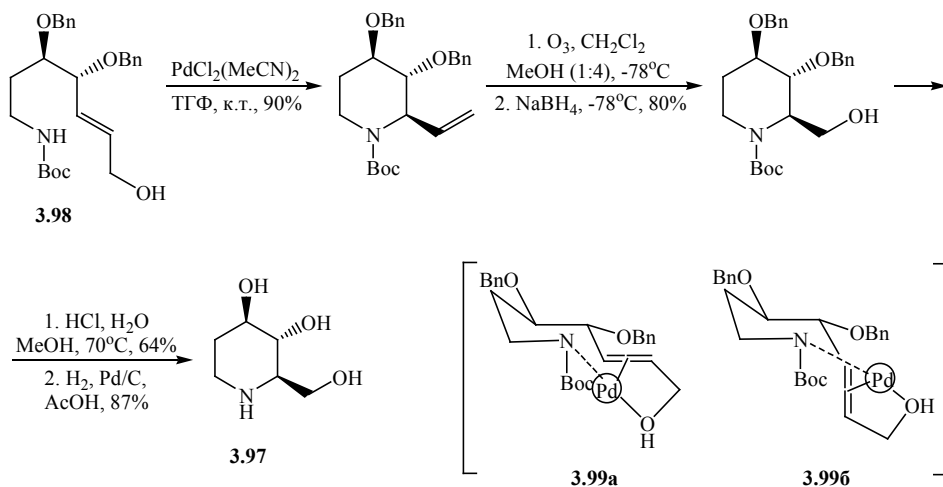


3.94

Гетероциклизации подвергнут аминспирт (**3.95**), полученный на основе замещенного ацетилена (**3.96**); реакция протекает в присутствии йода [71; 72].



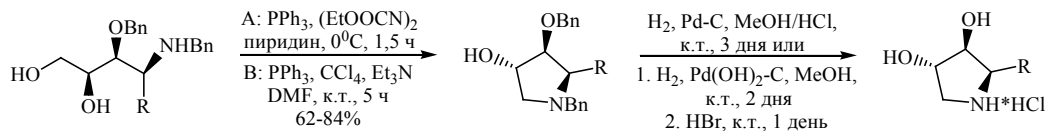
При проведении асимметрического синтеза алкалоида фагомина (**3.97**) на стадии каталитической гетероциклизации соединения (**3.98**) с участием солей палладия наблюдалось смещение двойной связи [73].



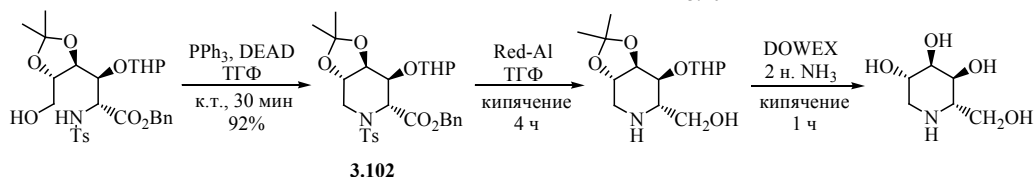
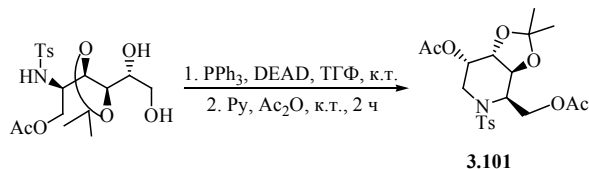
Образование перегруппированного продукта авторы связали с большей устойчивостью комплекса (**3.99 а**), в котором, в отличие от родственной структуры (**3.99 б**), имеет место координация атома Pd одновременно с двумя кислородными атомами и атомом азота [73].

3.2.2. Реакция Мицунобу. Действие карбонилдиимдазола

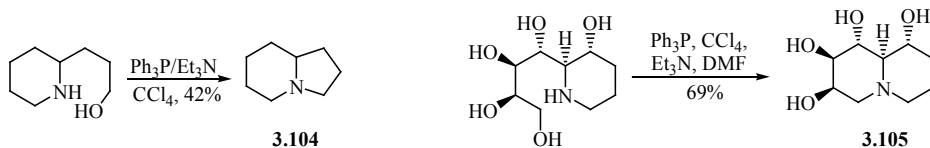
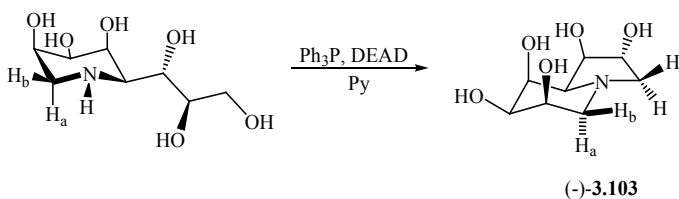
Реакция Мицунобу осуществлена в отношении ряда индивидуальных *D*-ксилодиастереоизомеров (**3.100**, $R = Me, Bu, t-Bu, CH_2SiMe_3, Ph, CH_2=CH, CH_2Ph$) [13].



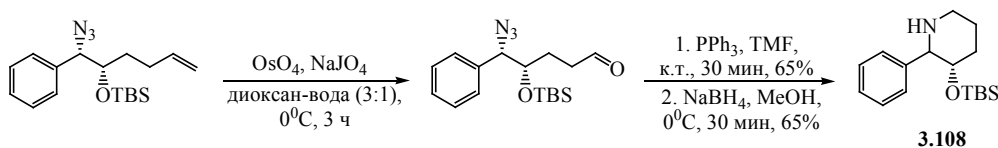
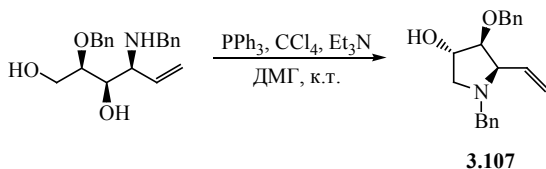
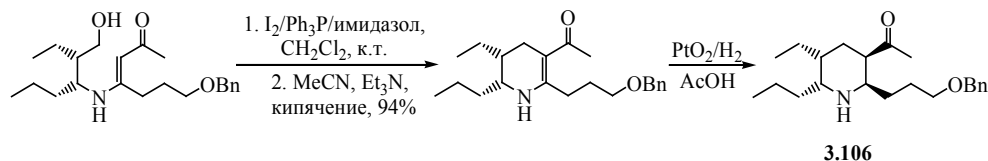
С помощью реакции Мицунобу получены соединения (3.101) [74] и (3.102) [75].



С использованием трифенилфосфина (ТФФ) проведен синтез 1,2,6,7,8-пентагидроксииндолизидина [(–)-3.103] [76; 77], а также родственных гетероциклов (3.104, 3.105) [78; 79].

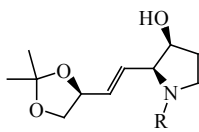


Методика [78] включает предварительное превращение спирта в хлорид. Заместителей в цикле получены соединения, обладающие цитотоксической активностью [13]. В [72; 80–82] представлены иные примеры синтеза гетероциклов (3.106–3.108) по Мицунобу.

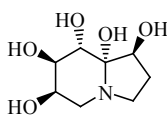


CC1(C)OC2C(C1)C(=C)C[C@H](C2)C[C@@H](C)C(O)COC(=O)NCCl

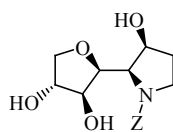
3.109



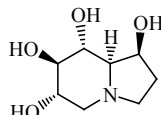
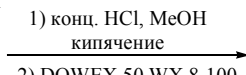
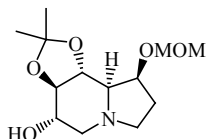
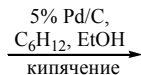
3.110



3.111



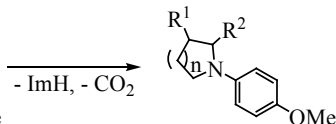
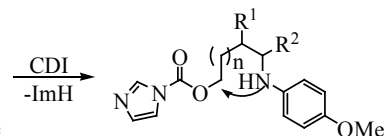
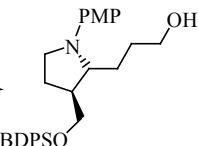
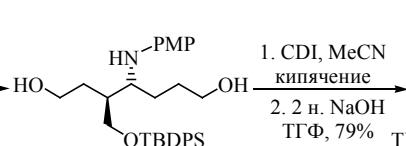
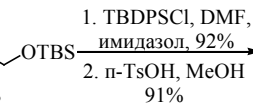
3.112



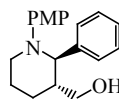
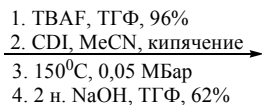
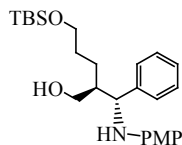
3.7

COc1ccc(NC2CC(R1)CC(R2)CC2CO)cc1

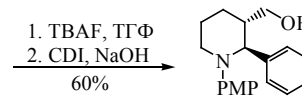
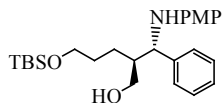
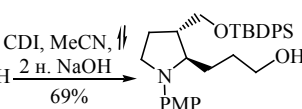
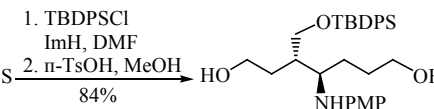
3.113

CCCC[C@H](O)C[C@@H](NCP(=O)(O)O)C[Si](C)(C)C

3.114



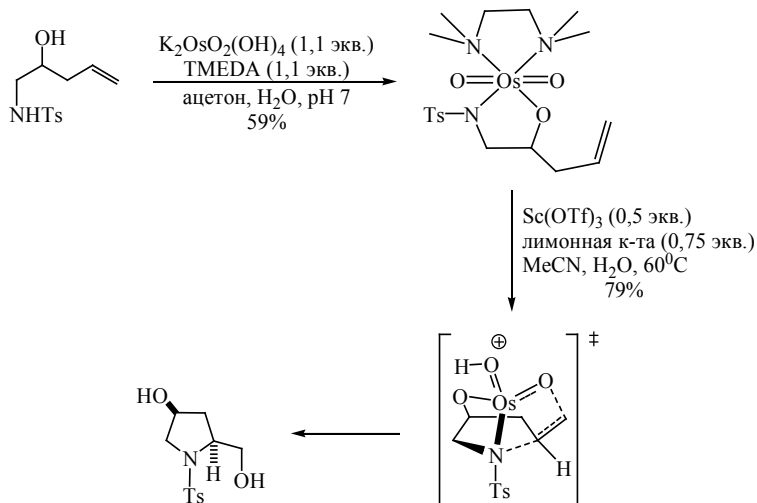
3.115

C[Si](C)(C)OC[C@H](O)[C@@H](Nc1ccc(C(F)(F)F)c1)CCCCOC[Si](C)(C)C

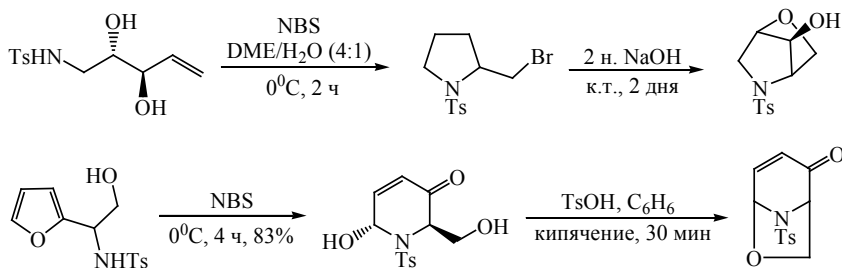
3.115

3.2.3. Оксидативная и восстановительная циклизация аминспиртов

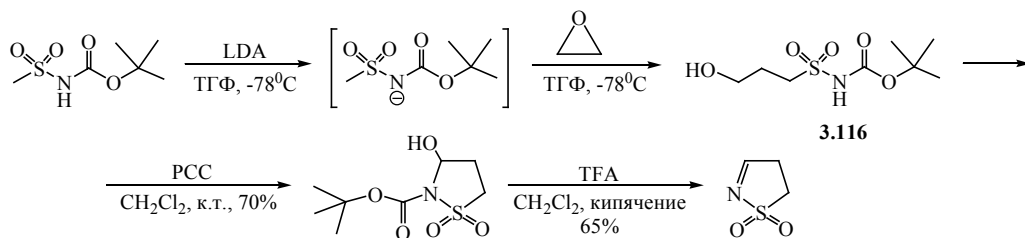
Эффективным примером оксидативной циклизации является трансформация гидрокситозилатов в пирролидины, катализируемая Os(VIII) и описанная Т. До-нахью с сотр. в 2010 г. [86]. Гетероциклизация энантиооднородных *син*- и *анти*-аминоалкоголей приводит соответственно к энантиочистым *цис*- и *транс*-2,5-дизамещенным пирролидинам.



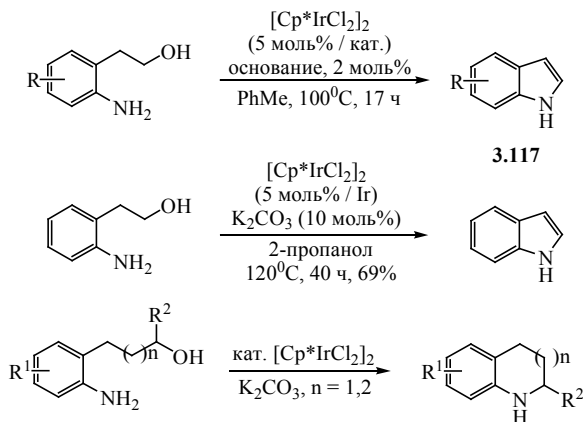
В качестве циклизующего агента неоднократно упомянут *N*-бром-сукцинимид (NBS) [87–90].



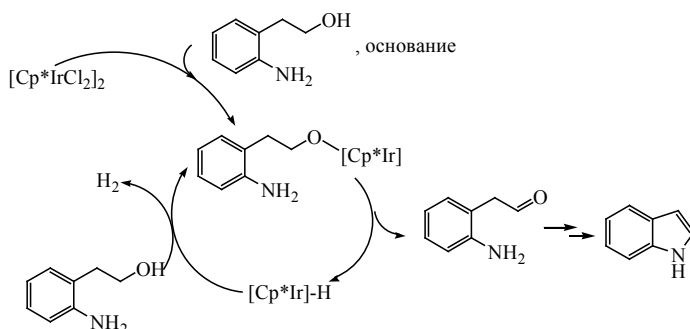
Д. Фрайтаг и Р. Метц описали окислительную дегидратацию сульфон-аминоалкоголей (**3.116**), осуществленную пиридинийхлорхроматом (PCC) [91].



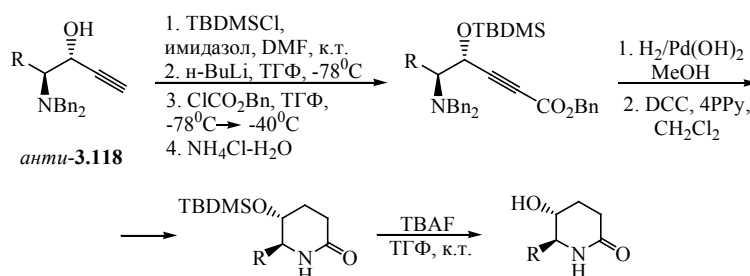
Окислительную циклизацию аминоалкоголей катализируют комплексами иридия, при этом получены индолы (**3.117**, R = Cl, OMe), 1,2,3,4-тетрагидро-хинолины и 2,3,4,5-тетрагидро-1-бензазепины [92].



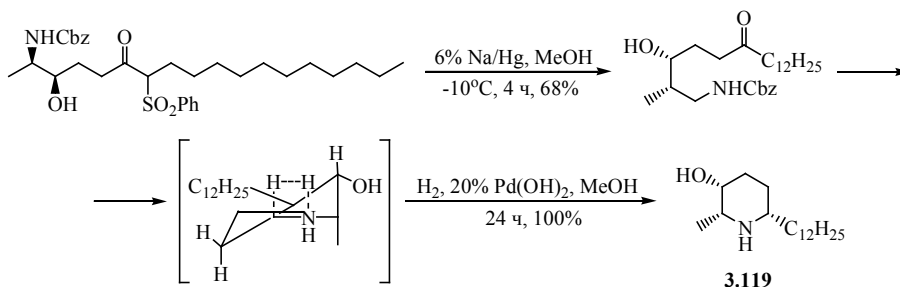
В работе обсуждены механизмы приведенных реакций.



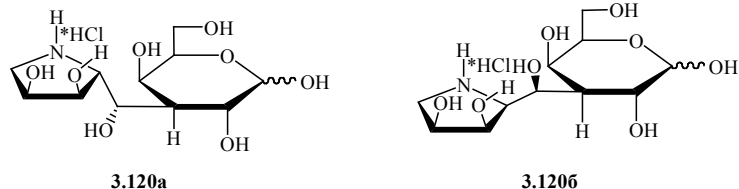
Неоднократно описаны примеры восстановительной дегидратации аминокислот. В [93] в качестве хиральных строительных блоков в синтезе 5-гидрокси-пиперидинов использованы 2-аминопропаргильные спирты (**3.118**, R = Me, *i*-Pr, CH₂Ph, Ph).



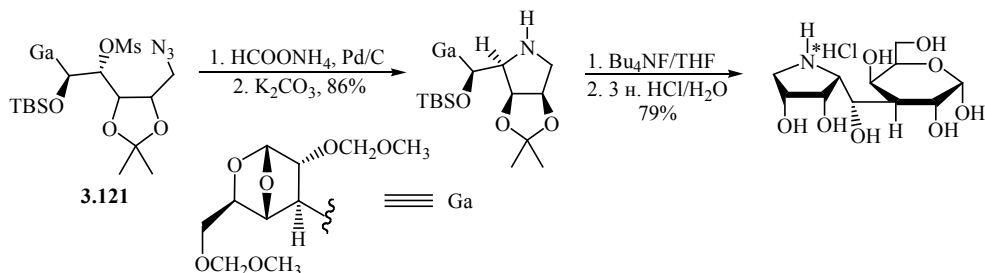
Восстановительная циклизация описана в [94]; она составляет принципиально важный этап синтеза природного деоксокассина (**3.119**).



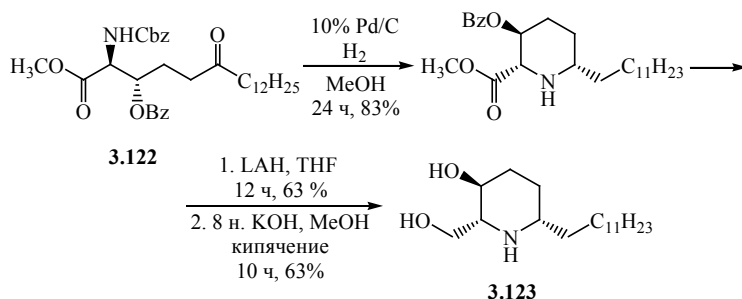
В работе [95] описано получение стереоизомерных пирролидинов (**3.120 а,б**).



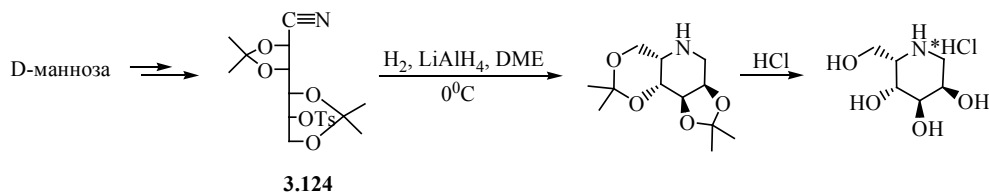
Первый из них получен превращением мезильного производного (**3.121**) азидо-алкоголя по следующей схеме:



В работе [96] описано превращение замещенного по *N*- и *O*-атомам аминспирта (**3.122**) в биологически активный алкалоид (+)-деоксипрософилин (**3.123**).



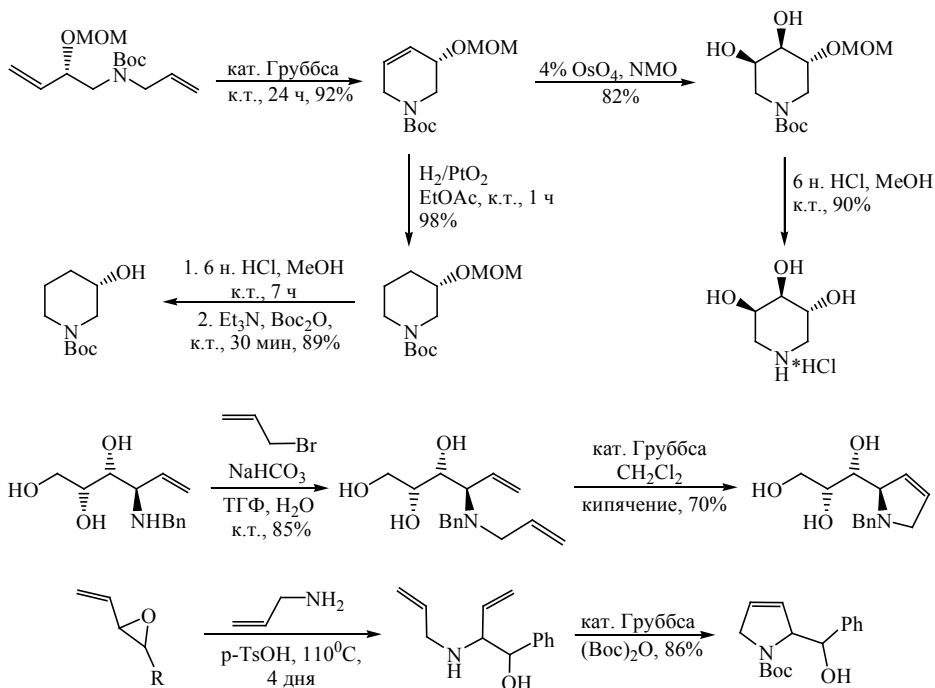
В [97; 98] введение тозилльной/мезильной группы [соединение (**3.124**)] проведено до восстановительного превращения циано- в аминогруппу.



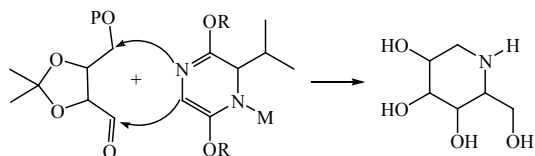
Практически все примеры восстановительной дегидратации относятся к «непрямым» методам конструирования гетероциклов.

3.2.4. Другие пути превращения аминалкоголей

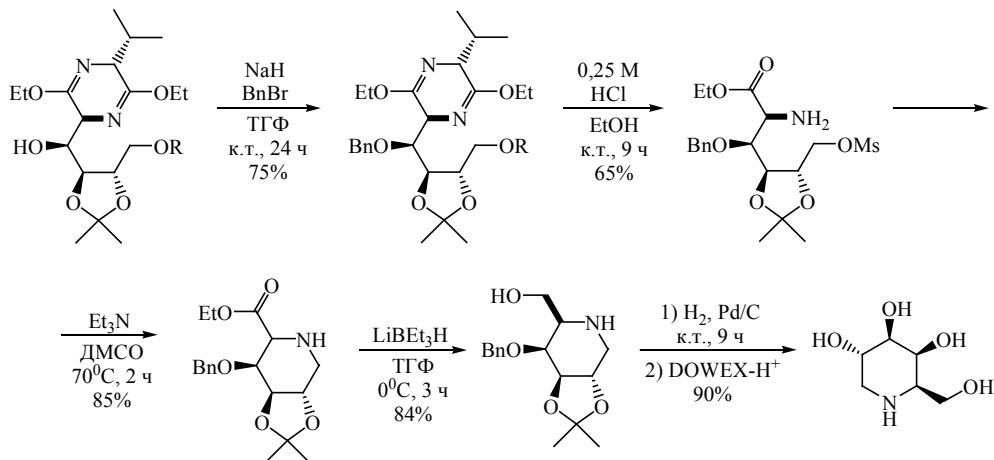
В [99–101] описано участие в опытах по гетероциклизации катализаторов Груб-бса, приводящих к образованию пяти- и шестичленных *N*-гетероциклов.



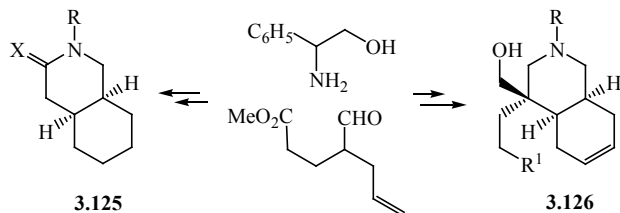
Важная особенность гетероциклизации определяется возможностью вовлечения в нее атомов азота, включенных в отдельный гетероциклический фрагмент [61].



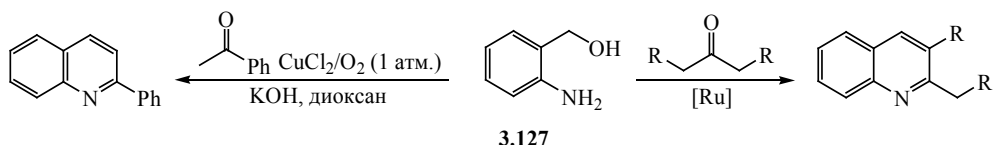
В качестве примера представлено следующее превращение:



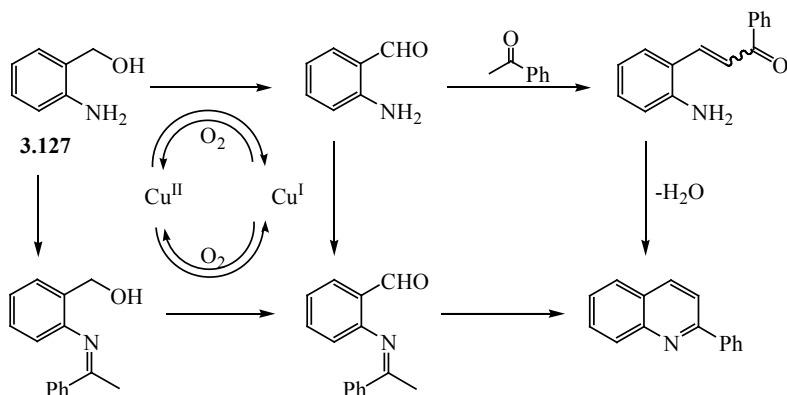
Особенно ценными представляются конденсации аминспиртов с карбонильными соединениями, приводящие к бициклам (**3.125**, $\text{X} = \text{H}, \text{O}, \alpha\text{-CN}$, $\text{R} = \text{H}, \text{COOR}^1$; **3.126**, $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{OH}$,  [102].



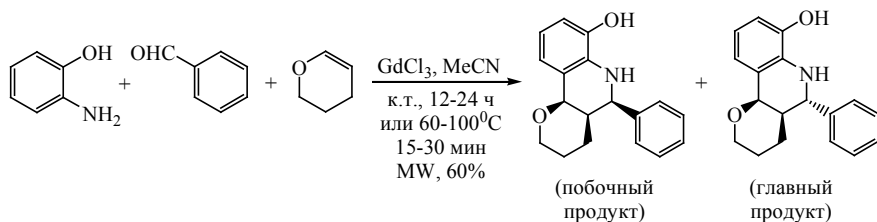
По данным [103; 104], взаимодействие 2-аминобензилового спирта (**3.127**) с кетонами в присутствии рутениевого катализатора приводит к хинолинам. Хинолины получены из того же аминоспирта и ацетофенона [104]. В работе испытан обширный ряд кетонов и альдегидов.



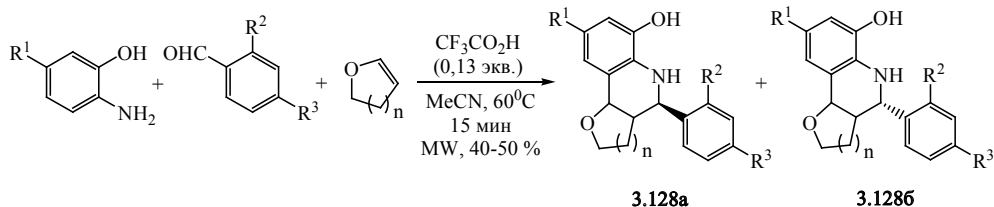
Ниже приведены схемы протекания реакций:



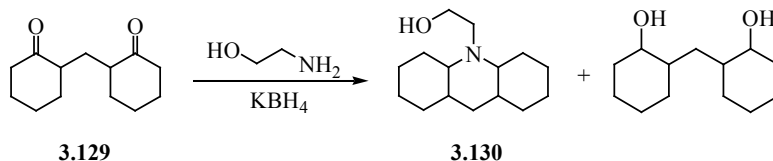
Для синтеза азотсодержащих гетероциклов в последние годы использованы трехкомпонентные системы – 2-аминофенолы, замещенные бензальдегиды и обогащенные электронами циклические алкены [105–109]. В [106] описано одnoreакторное взаимодействие *aza*-Дильса – Альдера для 2-аминофенола, бензальдегида и 3,4-дигидро-2H-пирана под действием микроволнового облучения.



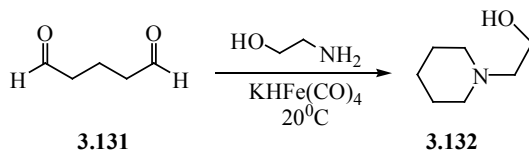
В работе [109] проведена оптимизация условий трехкомпонентного синтеза; при этом лучшим катализатором названа трифторуксусная кислота, а соотношение продуктов (**3.128 a,б**, $R^1 = \text{H, Me}$, $R^2, R^3 = \text{H, F, Cl, NO}_2, \text{CO}_2\text{Me}$) составляет от 16 : 84 до 36 : 64.



Методы стереонаправленного синтеза моноциклических и аннелированных *N*-гидроксиалкилпиперидинов обсуждены в работах [110–112]. Среди них особо отмечено восстановительное аминирование 1,5-дикарбонильных соединений, которое в случае метилendigексанона (3.129) приводит к *N*-(2-гидроксиэтил)пергидроакридину (3.130) [112].

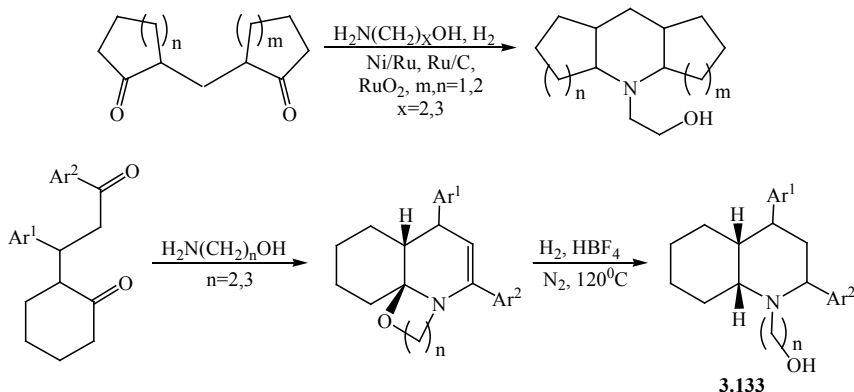


Мягким и селективным восстановителем является тетракарбонил-гидридоферрат калия. Из глутарового альдегида (3.131) и этаноламина с его помощью получен *N*-гидроксиэтилпиперидин (3.132) [113].

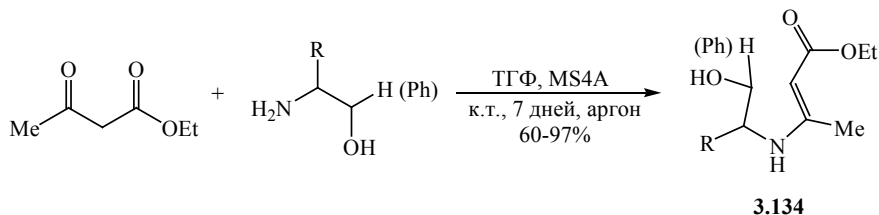


На основе пиперидиноэтанола получены соединения, проявляющие свойства нейромедиаторов, блокаторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и подавляющие рост карцином [112].

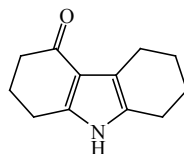
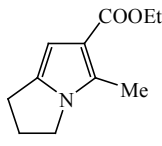
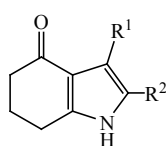
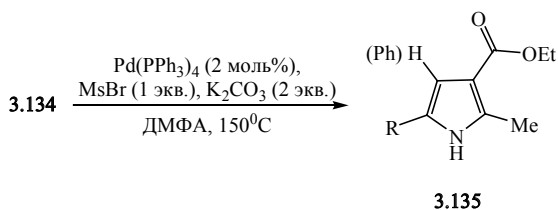
Другим вариантом восстановительного аминирования является каталитическое гидроаминирование, которое приводит, в частности, к получению *N*-(2-гидроксиалкил)-*бис*-циклано-пиперидинов и ценных аминоспиртов (3.133, Ar^1 , $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$, 4- MeOC_6H_4 , $n=2,3$) [112].



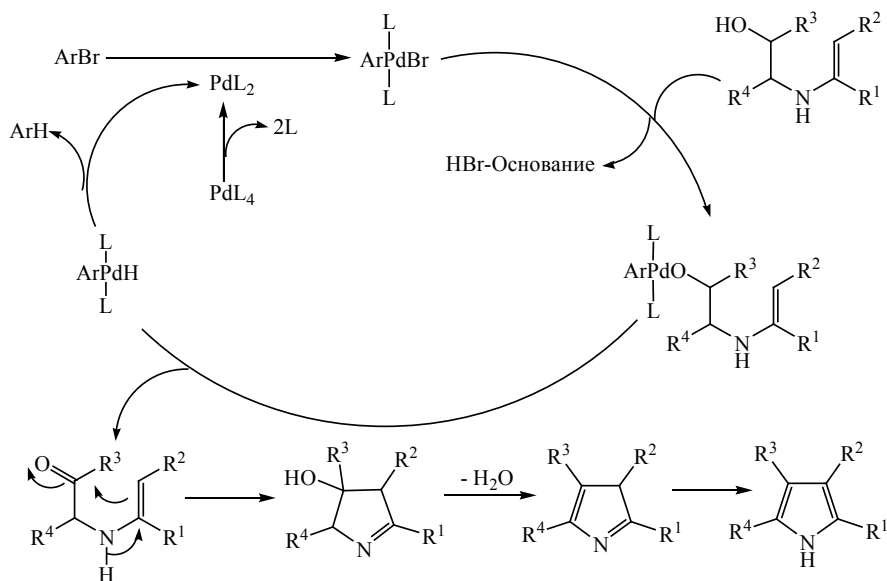
Катализируемое палладием окисление гидроксиенаминов способно привести к пирролам и более сложным конденсированным системам [6; 114]. Гидроксиенамины получают согласно схеме:



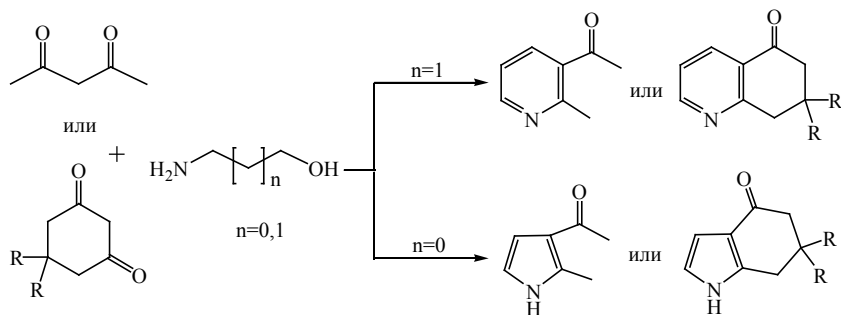
Непредельные аминоалкоголи (**3.134**, R = H, Me, i-Pr, Bn, Ph) превращены в соответствующие пирролы (**3.135**) [114]. Успешно синтезированы также соединения (**3.136–3.138**).



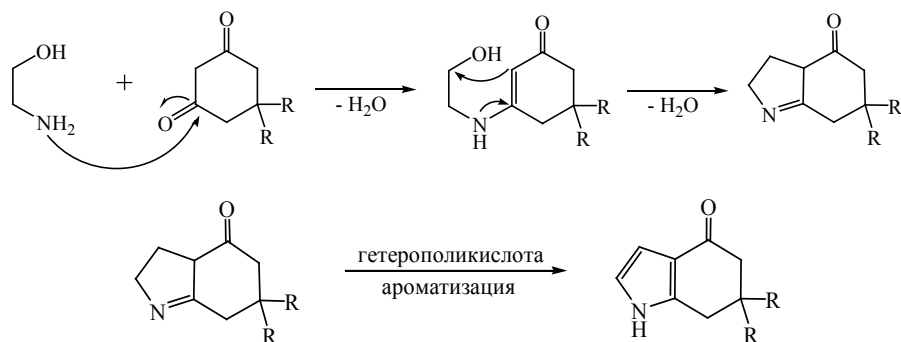
Приведен предполагаемый механизм реакции [114]:



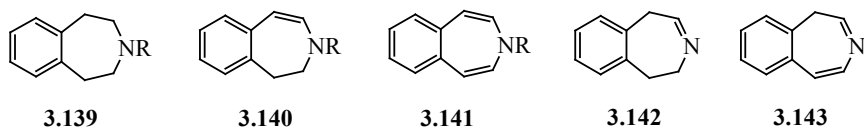
В 2010 г. опубликовано исследование синтеза пяти- и шестичленных ненасыщенных азотсодержащих соединений на основе аминспиртов и карбонилсодержащих соединений с участием гетерополикислот Кеггина [115].



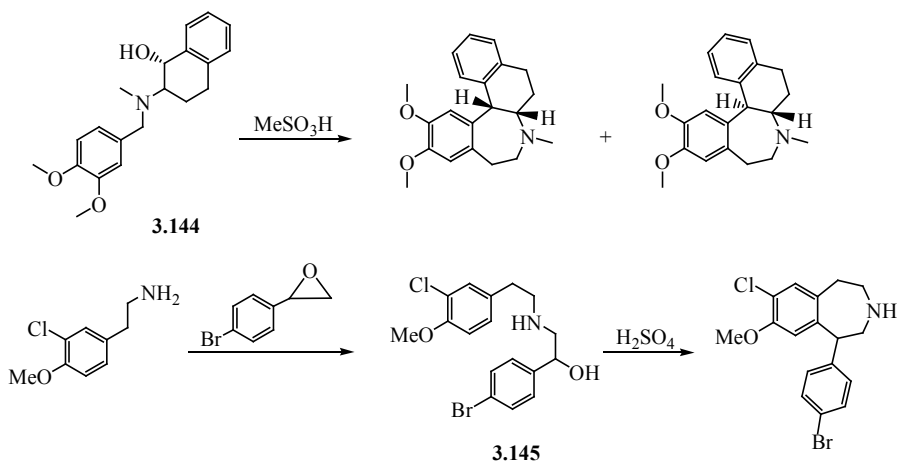
Авторы предлагают следующий механизм реакции:



В обзоре В. А. Глушкова [116] обсуждены методы синтеза бенз[3]азепинов (3.139–3.141, R = H, Me, Alk, Acyl); структуры (3.142, 3.143) редко встречаются в природе и мало используются в химической практике.



В ряде случаев соединения этой группы получают из аминспиртов (3.144, 3.145) в присутствии серной, соляной кислот или метансульфокислоты [117; 118].

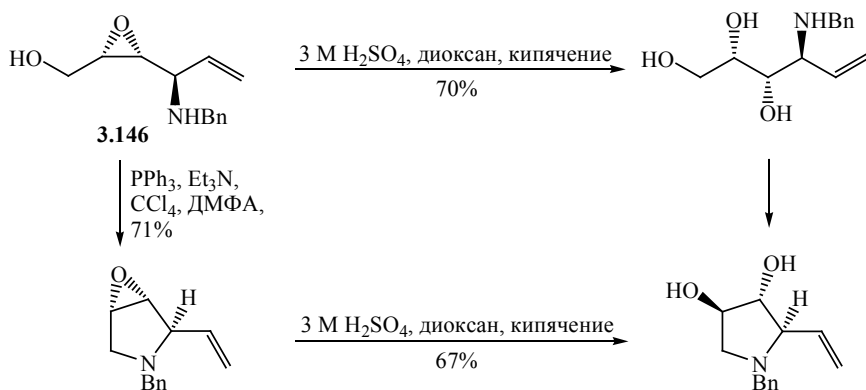


3.3. СИНТЕЗ ПЯТИ- И ШЕСТИЧЛЕННЫХ АЗОТИСТЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ ЭПОКСИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

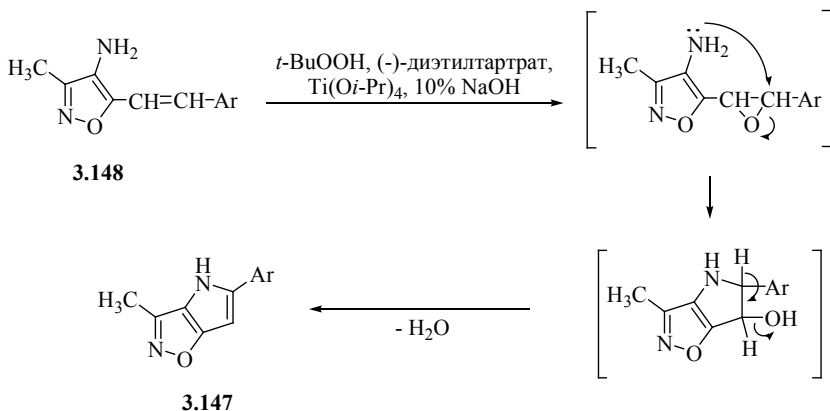
3.3.1. Использование аминоксидов

Конформационно ограниченные пяти- и шестичленные азотсодержащие гетероциклические системы являются постоянным предметом исследования в химии природных соединений, в органической и медицинской химии [119–121]. Наиболее известным методом синтеза соединений этой группы представляется трансформация аминоксидов. Наряду с аминоксидами привлекают внимание их предшественники – эпоксиды, азиридины и непредельные соединения [10; 122–124]. Чаще всего и наиболее удачно в подобного рода реакции вступают аминоксиды [119; 120; 125].

В [119] разработано несколько синтетических подходов к пятичленным циклическим формам иминосахаров. Гетероциклизация полифункционального соединения (**3.146**) протекает, видимо, с участием amino- и гидроксильной группы, а также с сохранением эпоксидного цикла.

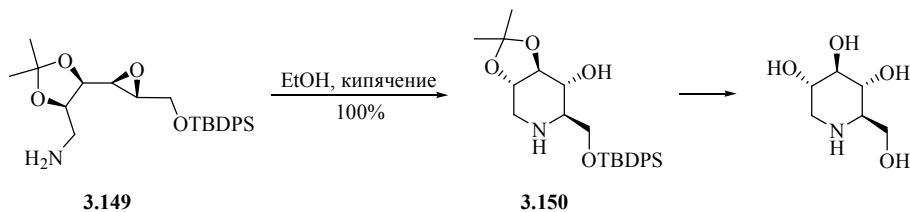


Весьма ценны варианты данного метода, обеспечивающие образование эпоксидного цикла в момент реакции. Они рассмотрены в [126] на примере синтеза 3-метил-5-арил-4Н-пирроло[2,3-*d*]изоксазолов (**3.147**, Ar = C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 4-NO₂C₆H₄ и т. д.). Одностадийная методика включает эпоксидование алкенов (**3.148**) по Шарплессу:

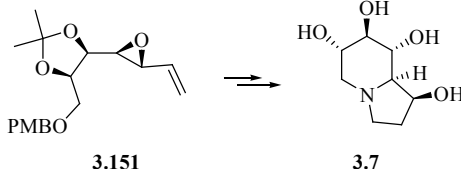


В синтезе полигидроксилированного природного алкалоида (+)-1-деоксино-иримицина эпоксиамин (**3.149**) просто кипятили в этанольном растворе. Образование пиперидина (**3.150**) с количественным выходом является результатом 6-эндо-

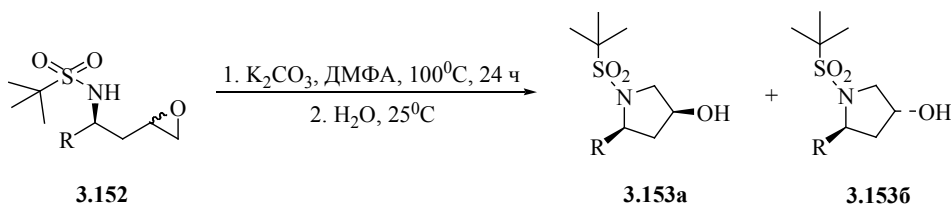
тет-циклизации, тогда как продукт, соответствующий 5-экзо-*тет*-атаке, отсутствует [120].



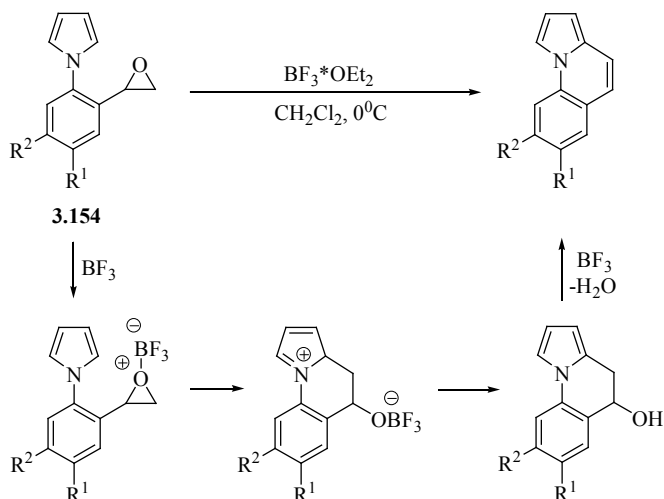
Этот путь стал успешной заменой предложенного ранее [127] многостадийного метода раскрытия винилэпоксида (**3.151**), приводящего к соответствующему пиперидину, и далее к алкалоиду кастаноспермину (**3.7**).



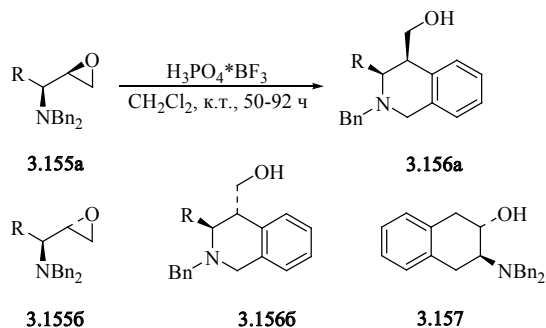
В условиях нагревания эпоксид (**3.152**, R = Ph, *i*-Pr, CH₂Ph) превращен в смесь *цис*- и *транс*-пирролидин-3-олов (**3.153 а, б**) [128; 129].



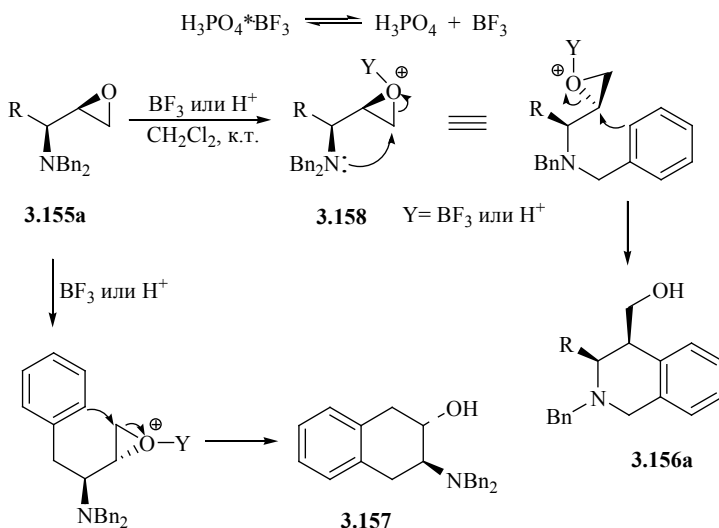
Гетероциклизации способствует электрофильная активация нуклеофильного центра оксиранов. В мягких условиях соединения (**3.154**, R¹, R² = H, Cl) превращаются в пирроло[1,2а]хинолины [130]:



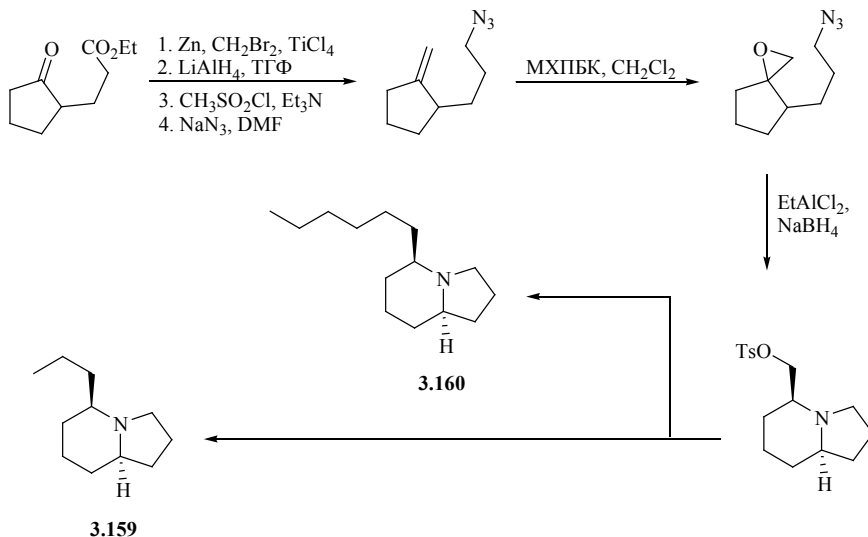
В [131] в качестве катализатора представлен комплекс H₃PO₄*BF₃, а в результате превращения стереоизомерных соединений (**3.155 а, б**) получены энантимерно чистые тетрагидроизохинолины (**3.156 а, б**). Превращение эпоксида (**3.155 а**, R = Bn) приводит к аминспирту (**3.157**).



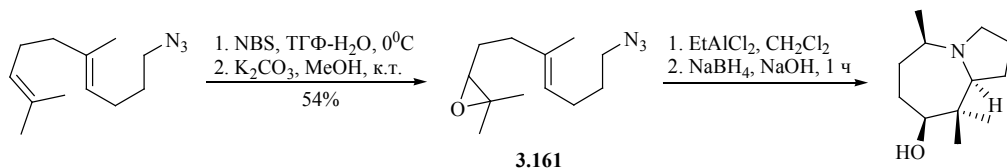
Нижe приведен предполагаемый механизм реакции:



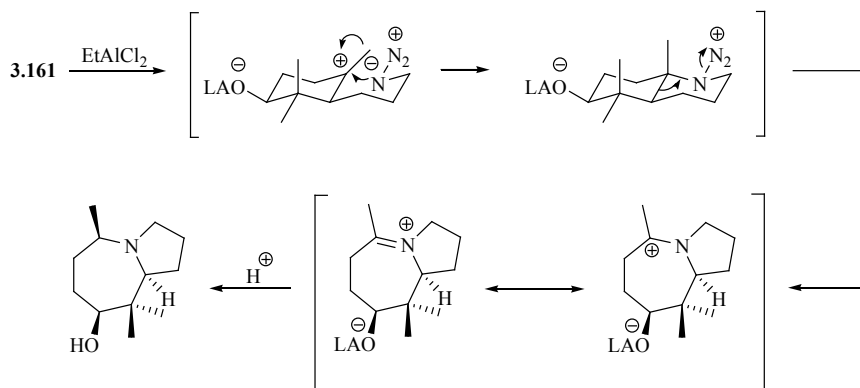
В качестве катализаторов были испытаны TfOH, TMSOTf, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TiCl_4 , InCl_3 , EtAlCl_2 . Последний в ряду обеспечил наилучший выход (63–78 %); выходы соединений (**3.158**) составили в тех же условиях 42–63 % соответственно. Этим же путем проведен полный синтез алкалоидов (±)-индолизина 167B (**3.159**) и 209D (**3.160**) [132].



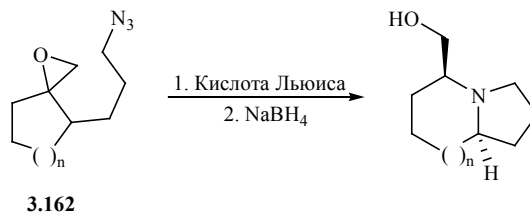
Упомянутый метод испытан далее на примере катионоидной tandemной циклизации эпоксиазида (**3.161**).



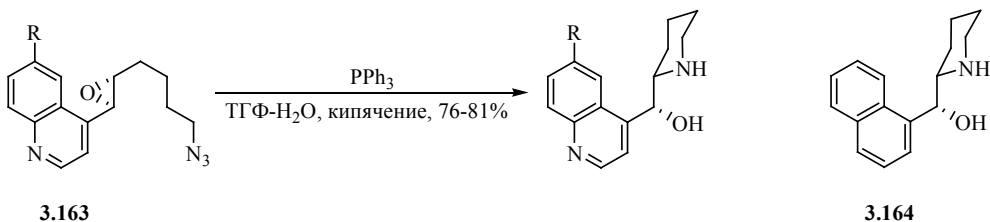
Вероятный механизм электрофильной циклизации приведен ниже [132]:



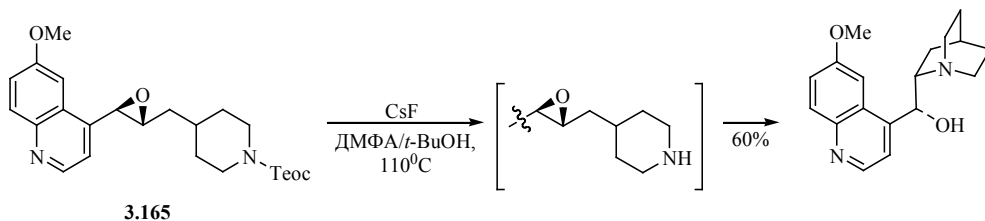
Присутствие кислот Льюиса (и борогидрида натрия для превращения азидной группы в аминогруппу) достаточно для трансформации эпоксида (**3.162**, n = 1–3) в азабициклическую систему [132].



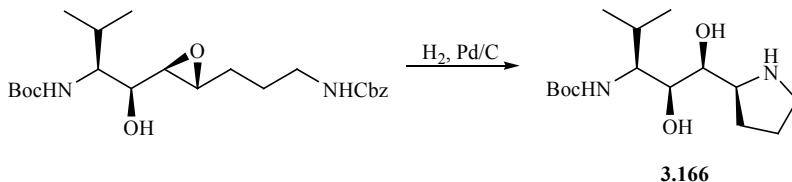
В работе [133] изучена гетероциклизация эпоксида (**3.163**, R = H, OMe); трансформация азидной в аминогруппу проведена в условиях реакции Штаудингера:



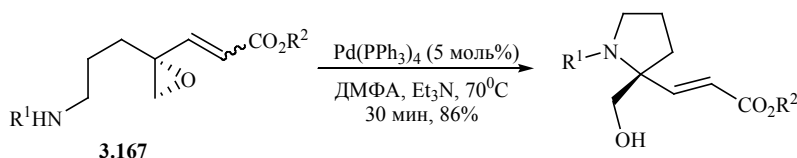
Получен *транс*-нафтилсодержащий аналог (**3.164**). Синтез других структурных аналогов алкалоидов цинхона в упомянутой работе проведен на основе эпоксида (**3.165**, Теос = CO₂(CH₂)₂TMS).



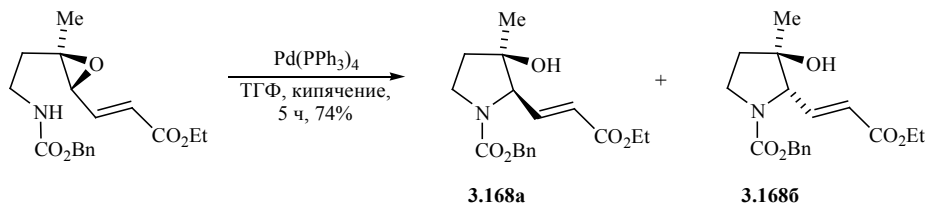
В качестве катализаторов циклизации используют палладий. В [134] описан синтез новых изомеров (**3.166**) пролинсодержащих дипептидов. Пептидомиметики относятся к числу селективных ингибиторов пролинспецифических энзимов.



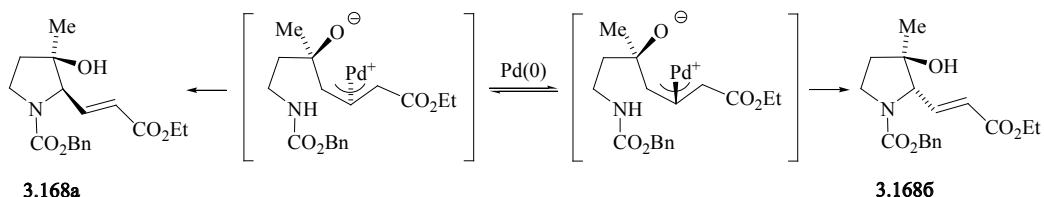
В работах [135; 136] использовали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Превращение эпоксиамин (**3.167**, $\text{R}^1 = \text{Boc}$, Cbz , $\text{R}^2 = \text{Me}$, Et) проводили в ТГФ, ДМФА, ацетонитриле; выходы пирролидинов составили 12–86 %, ее 61–91 % [136].



В [135; 136] наилучшие результаты достигнуты в отсутствие основания (NaNH), при этом соотношение полученных стереоизомерных пирролидинов (**3.168 a, б**) составляет 90 : 10.

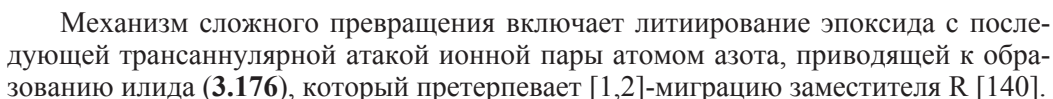
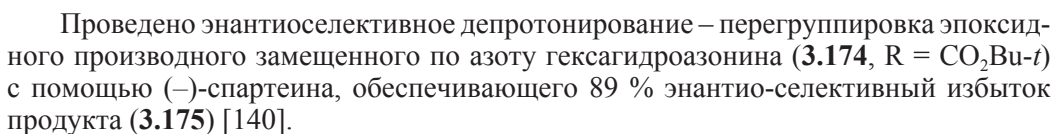


Механизм действия катализатора представлен ниже:

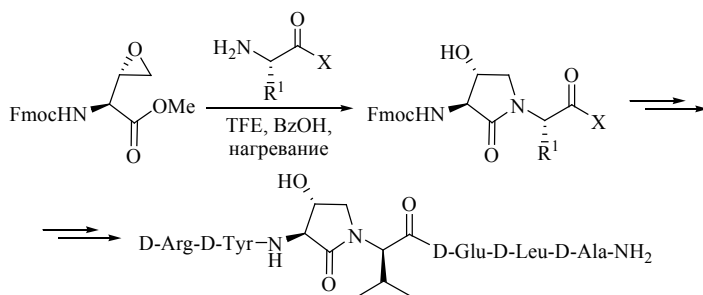


Взаимодействие эпоксида (**3.169 a**) с гидразингидратом привело к смеси пирролидина (**3.170**) и пиперидина (**3.171**) [137; 138]. На основе первого из них получен алкалоид (–)-гастанецин (**3.172 a**) [139]. По этой же схеме из эпоксида (**3.169 б**) получен алкалоид (+)-дигидроксигелиотридан (**3.172 б**). Оба соединения (**3.172 a, б**) служат основой для дальнейшего конструирования алкалоидов нецинового ряда, в частности, гастацина (**3.173**), используемого для биологических тестов.

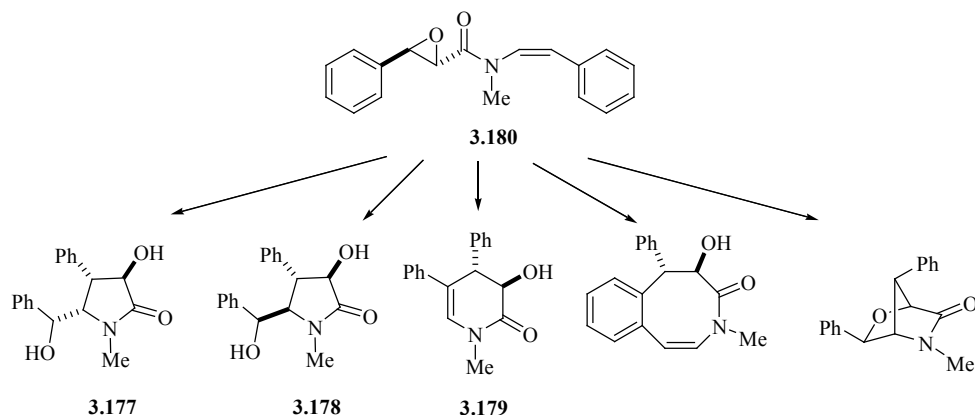
В [139] показана возможность введения в реакцию гетероциклизации фталимидной группы:



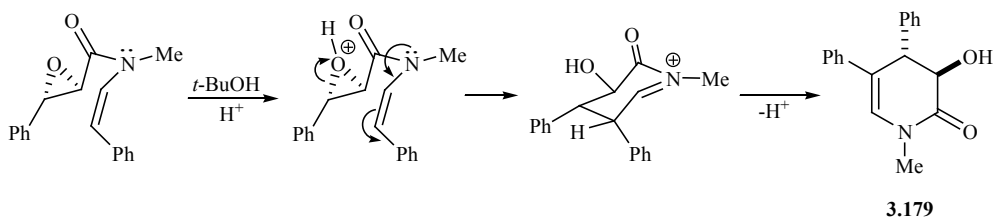
(±)-ζ-клаузенамид



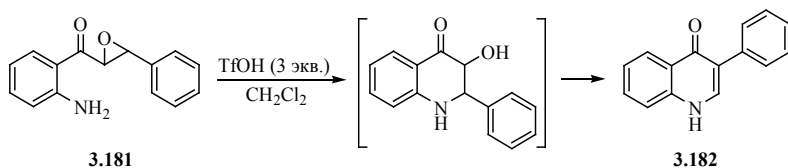
Большое количество алкалоидов (клаузенамид (**3.177**), неоклаузенамид (**3.178**), гомоклаузенамид (**3.179**) и др.) получены на основе открытого в 1996 г. оптически активного (+)-*N*-метил-*N*-[(*Z*-стирил]-3-фенилоксиран-2-карбоксамид (**3.180**) [143].



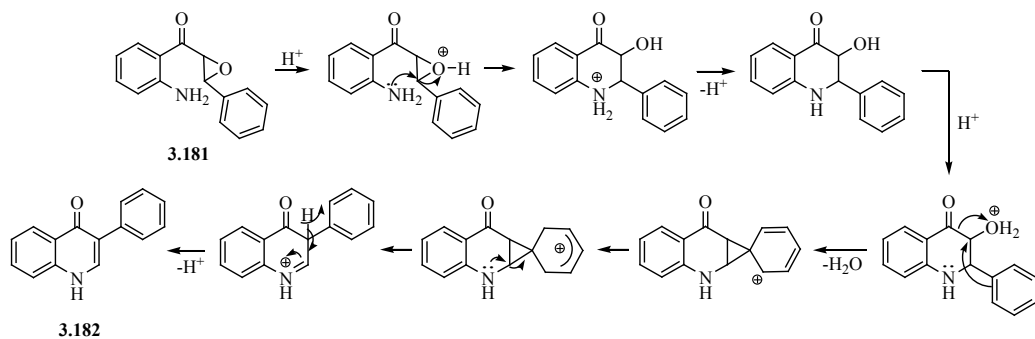
В [143] приведены предполагаемые механизмы образования всех рассмотренных выше продуктов, и, в частности, гомоклаузенамида (**3.179**):



В 2010 г. описано превращение 2'-аминоэпоксихалкона (**3.181**), включающее тандемный процесс раскрытия эпоксидного цикла и миграцию арильного заместителя [144]. Подобное направление реакции проявляется в условиях катализа трифторуксусной кислотой.

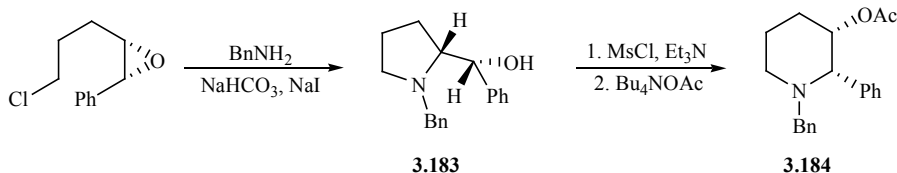


Образование азаизофлавонов (**3.182**) протекает по следующей схеме:

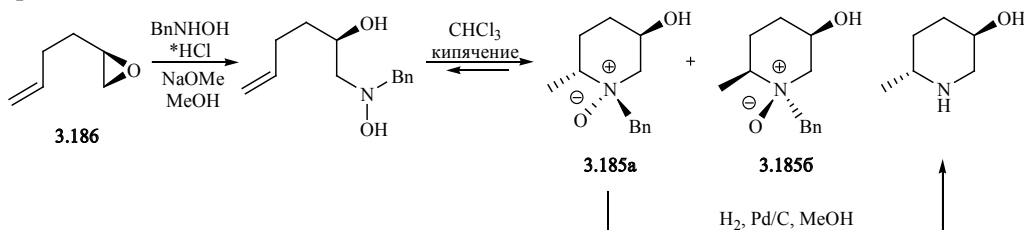


3.3.2. Гетероциклизации в реакциях аминолита эпоксидных соединений

Апробировано использование альтернативного вышеприведенному варианту метода – введение аминогруппы в молекулу оксирана [145–147] или аминолит эпоксидов с одновременно протекающей гетероциклизацией. В [145] приведен путь синтеза пирролидина (**3.183**) и его дальнейшей перегруппировки в пиперидин (**3.184**).

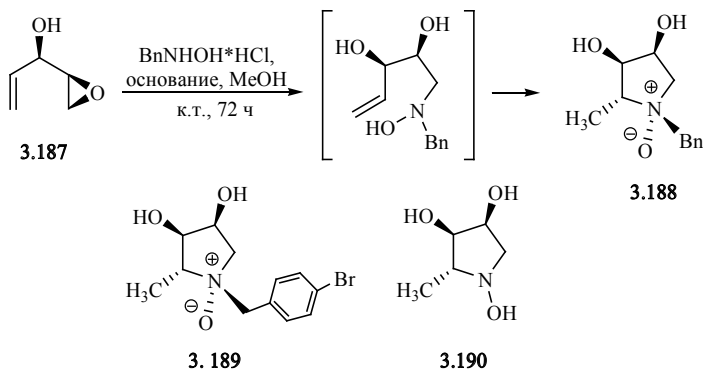


В работах [121; 148; 149], опубликованных в 2000 г. одновременно английскими и немецкими учеными, представлены результаты взаимодействия хиральных эпоксидов с *N*-бензилгидроксиламином. Стереизомеры (**3.185 а, б**) получены в равных количествах.

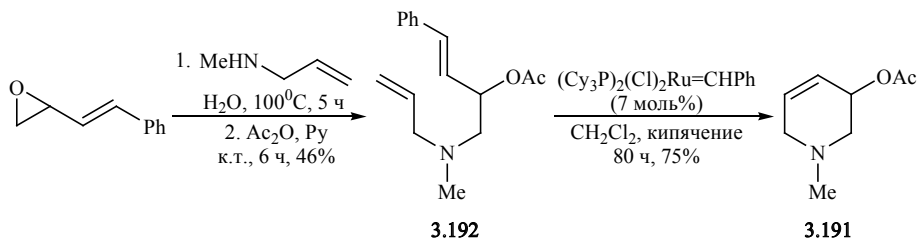


Установлена возможность одnoreакторного превращения эпоксида (**3.186**). При этом обнаружена более высокая стереоселективность процесса, которая существенно зависит от характера используемого растворителя. Так, при проведении гетероциклизации в EtOH, CHCl₃ и MeOH соотношение продуктов (**3.185 а, б**) меняется от 4 : 1 до 5 : 2 и 5 : 1 соответственно.

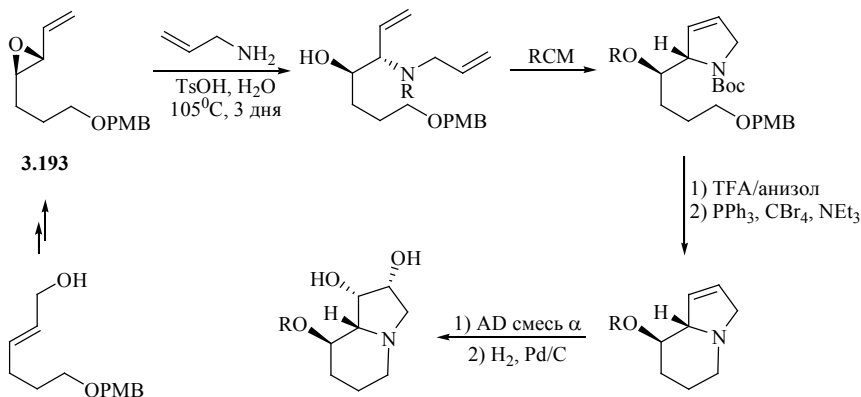
В работе [121] описано региоселективное превращение эпоксида (**3.187**) в единственный продукт (**3.188**). Использование *n*-бромбензилгидроксиламина в присутствии метилата натрия в метаноле привело к стереохимически однородному пирролидин-*N*-оксиду (**3.189**, 73 %), а незамещенного гидроксиламина в тех же условиях – к образованию соединения (**3.190**).



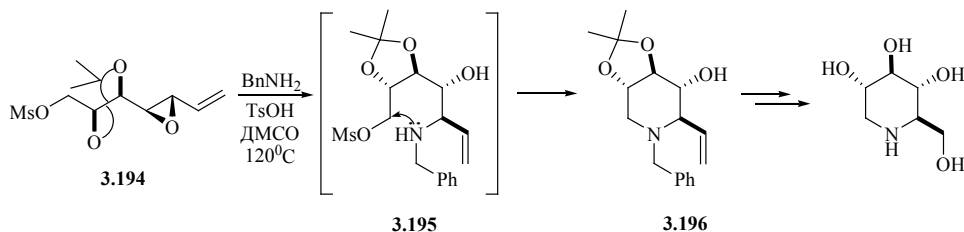
Наряду с непредельными эпоксидами рассмотрено участие в реакциях непредельных аминов [121]; так, 5-ацетокситетрагидропиридин (**3.191**) получен превращением аддукта (**3.192**) с участием катализатора Груббса.



Взаимодействие аллиламина с винилэпоксидом (**3.193**) проводили и в других условиях; продукт циклизации использован для синтеза алкалоида (–)-сваинсонина и его аналогов – мощных ингибиторов гликозидазы [150–154].

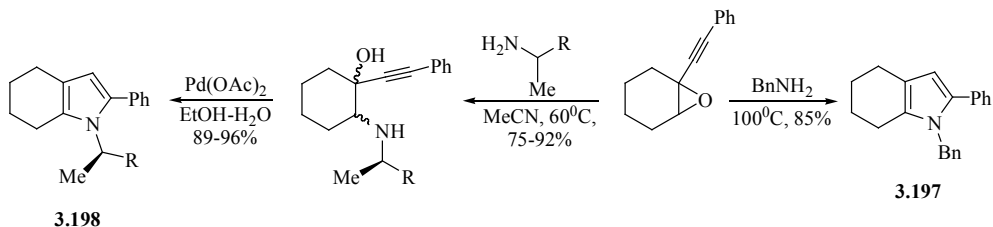


Взаимодействие винилэпоксида (**3.194**) с бензиламином приводит к интермедиату (**3.195**), последний превращается внутримолекулярно в пиперидин (**3.196**) и далее в (+)-1-деоксиоиримидин [127; 155; 156].

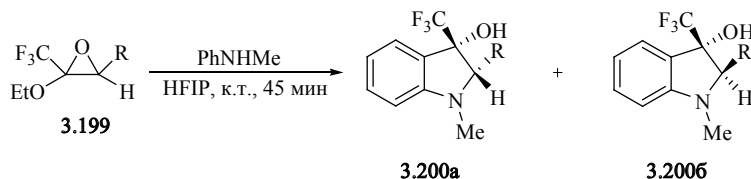


Применение микроволнового облучения сокращает продолжительность протекания реакции до 8 мин, а также повышает выход продуктов аминолита ди- и тризамещенных винилоксиранов [127].

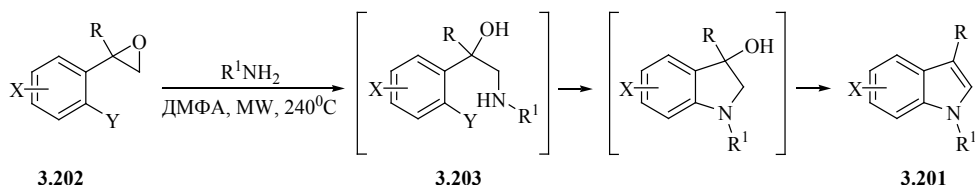
В последние годы проявился повышенный интерес к синтезу производных индола и его гидрированных аналогов. Более тысячи алкалоидов содержат в своей структуре индольный фрагмент, поэтому синтез оптически активных производных индола способствует разработке методик получения энантимерно чистых лекарственных средств с высокой терапевтической активностью. Описан метод синтеза производных тетрагидроиндолов (**3.197**, **3.198**, R = Ph, CO₂Et, CO₂*t*-Bu), в том числе содержащих хиральный заместитель при атоме азота:



Взаимодействие фторсодержащего эпоксиэфира (**3.199**, R = C₆H₅, CH₂CH₂C₆H₅) с *N*-метиланилином проведено в гексафтор-2-пропанол (HFIP), последний способствует раскрытию эпоксидного цикла в отсутствие кислот Льюиса [146]; стерео-изомеры (**3.200 а,б**) образуются в соотношении 94 : 6.

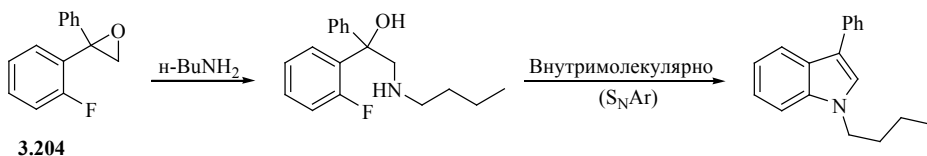


В [157] описан синтез *N*-замещенных индолов (**3.201**, X = H, F; R = Me, Et, *i*-Pr, Ph), включающий раскрытие эпоксидного цикла соединений (**3.202**, Y = F, Cl) аминами, нуклеофильное ароматическое замещение и внутримолекулярную дегидратацию под действием микроволнового излучения.

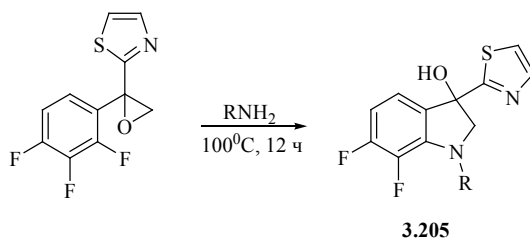


В качестве растворителей были испытаны *n*-BuOH, ДМСО, *n*-BuOH + ионная жидкость, однако все они уступали ДМФА, в среде которого выходы соединения (**3.201**) через 10, 30 и 60 мин составили соответственно 22, 81 и 100 %. В реакции с циклогексиламином удалось выделить и охарактеризовать аминспирты (**3.203**), превратив их далее в конечные продукты.

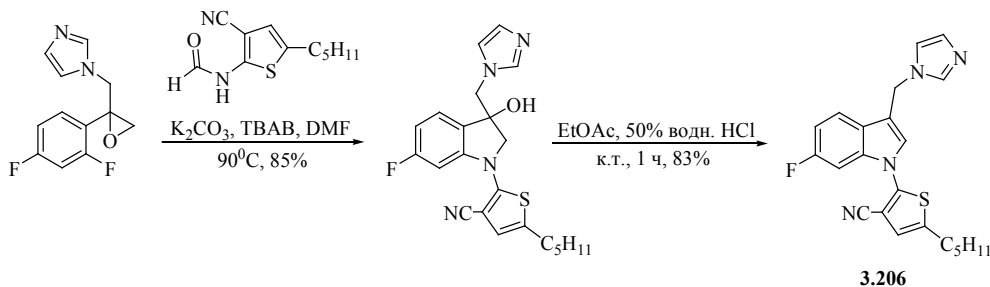
В отсутствие микроволн изучено взаимодействие эпоксида (**3.204**) с бутиламином [158].



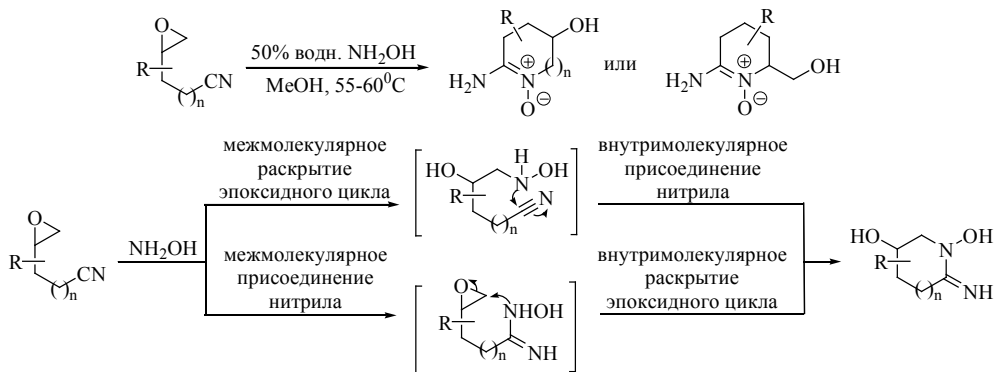
Реакции проводили также в запаянных трубках (12 ч) в присутствии растворителей (ДМСО, ДМФА) и фосфата калия при 150 °С; в результате была получена обширная группа гидроксииндолинов (**3.205**, R = MeO, NH₂, CH₂CH₂OH) [158].



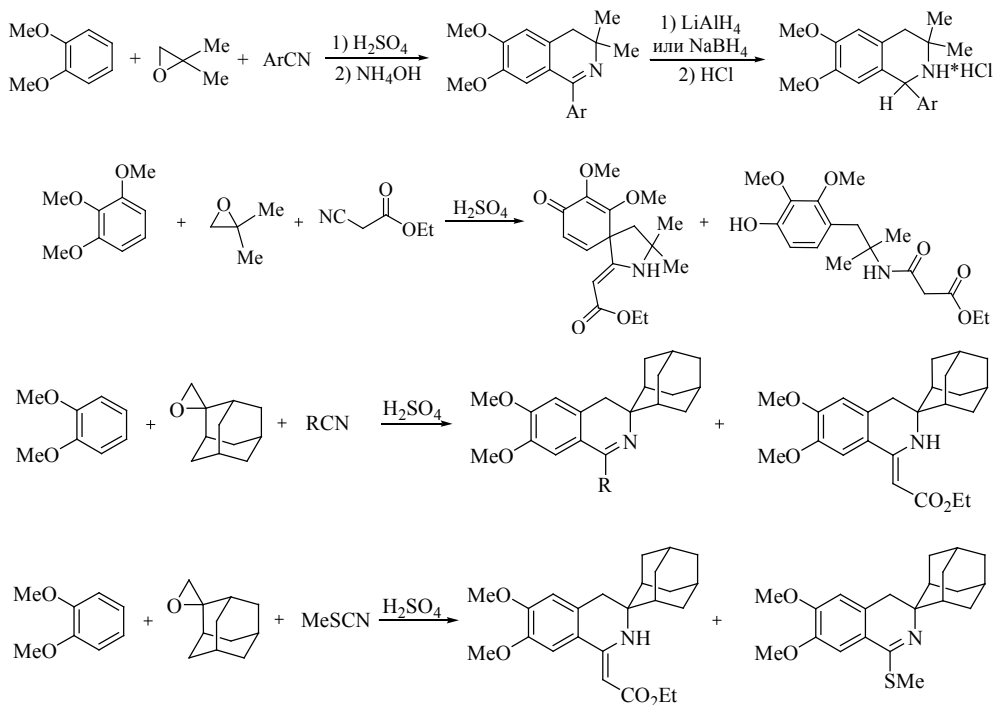
В 2009 г. [125] предложен короткий и удобный синтез 3,6-дизамещенных *N*-(2-тиенил/арил)индолов (**3.206**) согласно приведенной ниже схеме:



Циклические аминонитроны получены взаимодействием эпоксинитрилов с гидроксиламином в метаноле [159]. Каскадный характер реакции виден из следующей схемы:

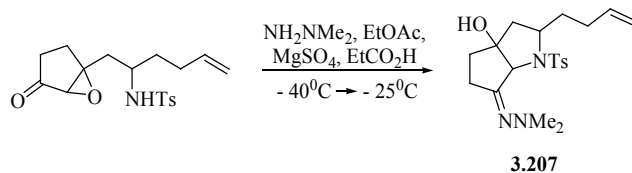


С использованием нитрилов в трехкомпонентных *one-pot* конденсациях с последующим восстановлением цианогрупп получены тетрагидроизохинолины, обладающие антикоагулянтной активностью [160–165].

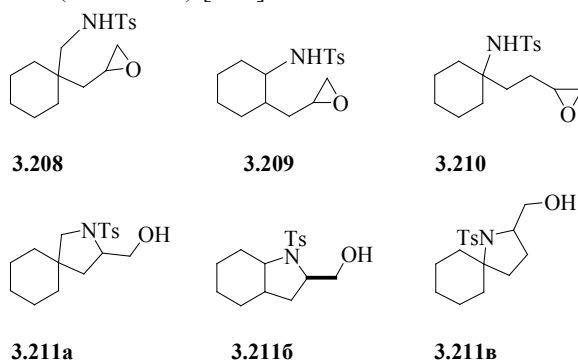


3.3.3. Синтез азотистых гетероциклов
с использованием тозилсодержащих реагентов

Недавно оказалось возможным вовлечь в циклизацию ряд представителей тозиламинооксиранов алициклического ряда [166; 167]. Взаимодействие δ -сульфониламино- α -эпоксикетонов с диметилгидразином привело к образованию содержащих пирролидиновое кольцо β -гидроксидиметил-гидразонов (**3.207**) [166].

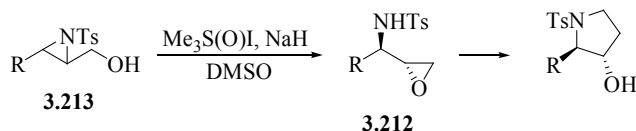


В результате гетероциклизации эпоксидов (**3.208–3.210**) получены *N*-тозил-2-пирролидинметанолы (**3.211 а–в**) [167].

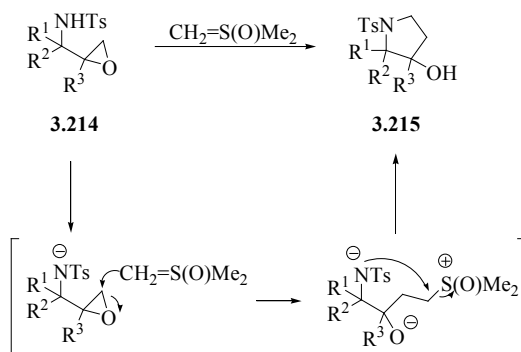


Конкурентное образование *N*-тозил-3-пиперидинов наблюдается редко, преимущественно в системах с напряженным переходным состоянием [167]. Для всех указанных превращений характерна инверсия конфигурации атакуемого атома углерода эпоксидного цикла.

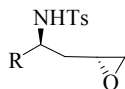
Эпоксисульфонамиды (**3.212**) получали превращением *N*-тозилазиридинов (**3.213**); последние синтезированы в две стадии из соответствующих аллиловых спиртов путем их азиридинования по Шарплессу [168] с последующей перегруппировкой Пайна [169; 170].



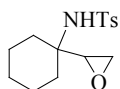
Привлекательна перегруппировка эпоксисульфонамидов (**3.214**) с образованием 3-гидрокси-пирролидинов (**3.215**), механизм которой приведен ниже [171]:



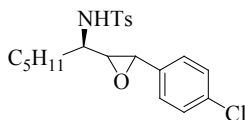
В работе [171] также описана гетероциклизация эпоксидов (**3.216**, R = H, Pr, Bu, Ph, 4-BrC₆H₄; **3.217**, **3.218**).



3.216

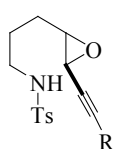


3.217

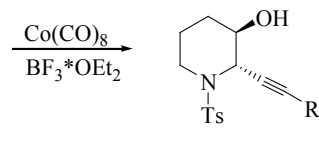


3.218

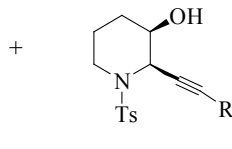
N-Тозилпиперидинолы (**3.219 a,б**) получены из эпоксидов (**3.220**) под действием кобальтсодержащего катализатора [172]. Показано, что соотношение образующихся *цис*- и *транс*-стереоизомеров зависит от конфигурации субстрата.



3.220

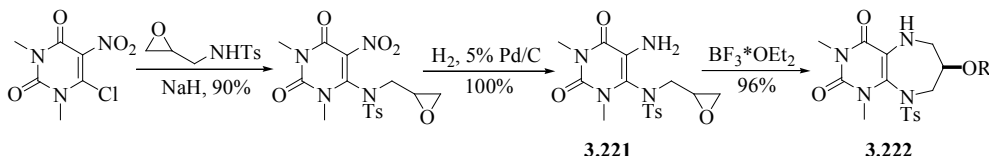


3.219a



3.219б

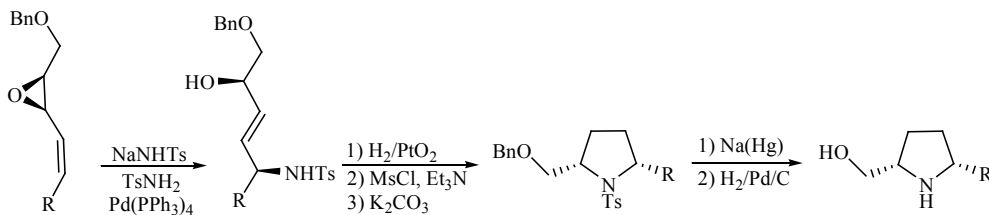
Бесспорно, ценными представляются удачные попытки превращения эпокси-тозилатов в другие гетероциклические системы [173; 174]. Так, обработка эпоксида (**3.221**) кислотой Льюиса привела к диазепину (**3.222**, R = H, Ts), конденсированному по урацильному фрагменту.



3.221

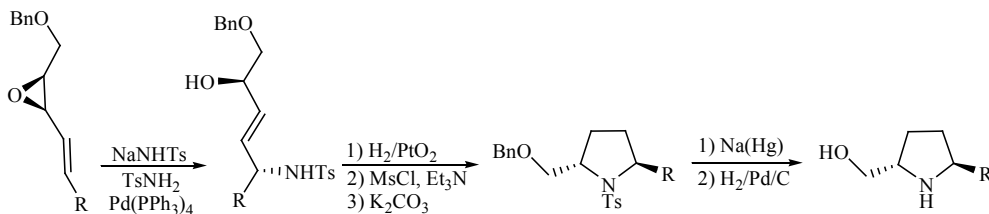
3.222

Азотистые гетероциклы синтезируют на основе соединений, содержащих эпексидный цикл и *N*-тозилную группу в различных реагентах [152; 175]. Предложен общий метод энантиоселективного получения 2,5-дизамещенных пирролидиновых систем (**3.223 a,б**, R = Me, *n*-C₄H₉), подобных природным алкалоидам, на основе винилэпоксидов (**3.224 a,б**, R = Me, *n*-C₄H₉) и NaNHTs в ацетонитриле при 40 °C. Удаление тозилных групп проведено действием амальгамы натрия и последующего гидрогенолиза [175].



3.224a

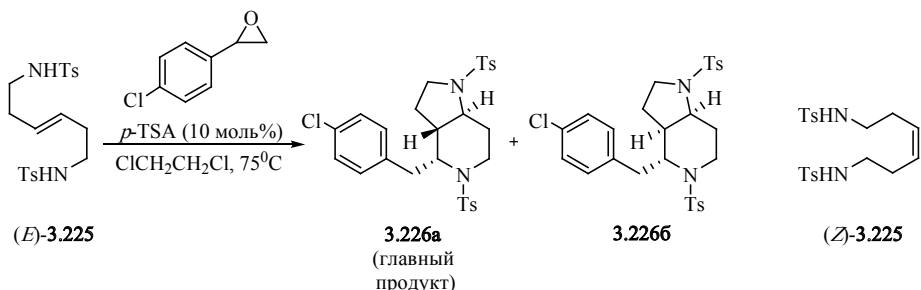
3.223a



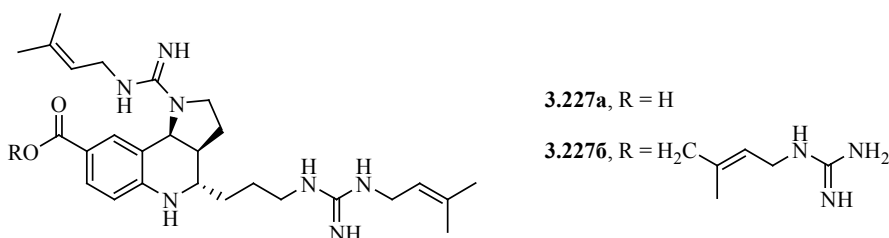
3.224б

3.223б

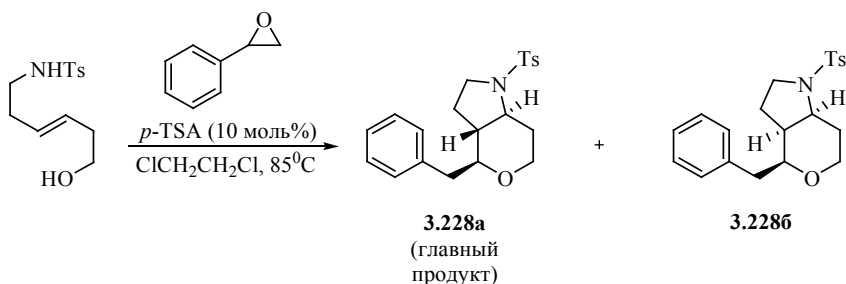
В работе [176] подробно изучено взаимодействие арилэпоксидов со стереоизомерными (*E*)- и (*Z*)-гекс-3-ен-1,6-дитозиламидами (**3.225**), приводящее к образованию соответствующих 1,5-дитозилоктагидро-1Н-пирролидино[3,2-с]пиридинов (**3.226 а, б**) с *транс*- и *цис*-сочленением гетероциклических фрагментов. Превращение стереоизомера [(*Z*)-**3.225**] в указанных условиях приводит к тем же продуктам с преимуществом последнего.



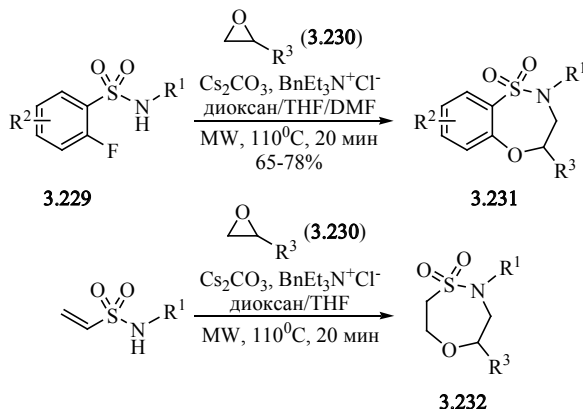
Ценность полученных продуктов заключается в возможности их дальнейшего превращения в мартинелловую кислоту и мартинеллин (**3.227 а, б**). Эти непептидные природные соединения обнаружили свойства антагонистов брадикининовых рецепторов, исключительно сильную антибиотическую активность против как *грам*-положительных, так и *грам*-отрицательных бактерий, а также сродство к рецепторам некоторых g-протеинов [177].



Наряду с диазгетероциклами получены оксабициклы (**3.228 а, б**) [176].



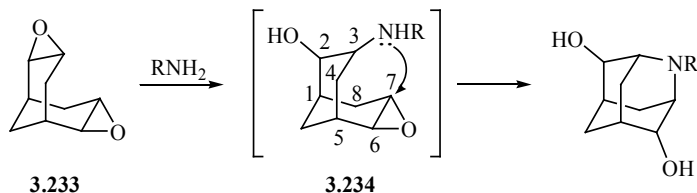
В 2010 г. Хансон с сотр. [178] исследовали взаимодействие эпексидов с сульфонидами различных типов, которое авторы оценили как [4+3] каскадное присоединение с использованием комплементарной амбифильной стратегии. В качестве реагентов рассмотрены сульфонидами (**3.229**, R¹ = Alk, All, Bn, R² = F, Cl) и эпексидные соединения (**3.230**, R³ = CH₂OBn, CH₂OPh, CH₂CH₂CH=CH₂).



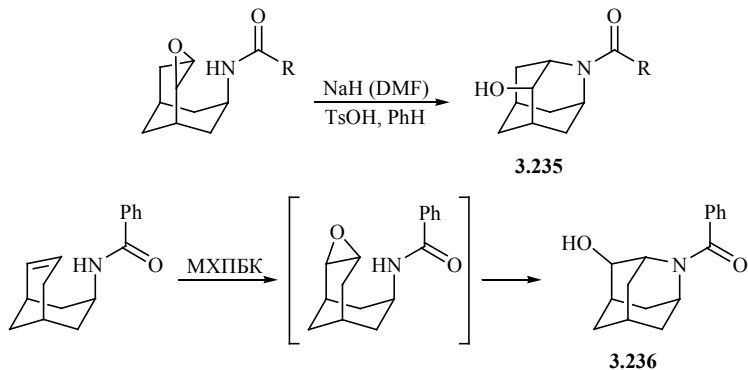
Механизмы образования бензотиаоксазепин-1,1'-диоксидов (**3.231**) и тиаоксазепин-1,1'-диоксидов (**3.232**) включают раскрытие эпоксидного цикла с последующим нуклеофильным замещением в ароматическом кольце или циклизацией по *окса*-Михаэлю [178].

3.3.4. Гетероциклизации эпоксидных производных каркасных аминов

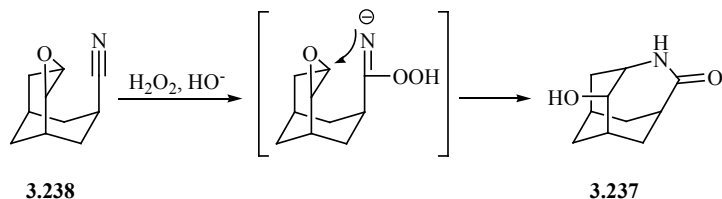
Образование новых пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклических систем характерно также для эпоксидных соединений, включающих каркасные фрагменты. В частности, для них свойственно образование производных азаадамантина и 4-азатрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундекана (4-азагомоадамантина) [179; 180]. Спонтанный трансаннулярный процесс, приводящий к производным азаадамантина, имеет место при аминолизе диэпоксида (**3.233**). Благоприятное взаимное расположение эпоксидных фрагментов друг относительно друга приводит к пространственному сближению атома азота и атома C⁷ (~ 1,5 Å) в интермедиате (**3.234**) [179].



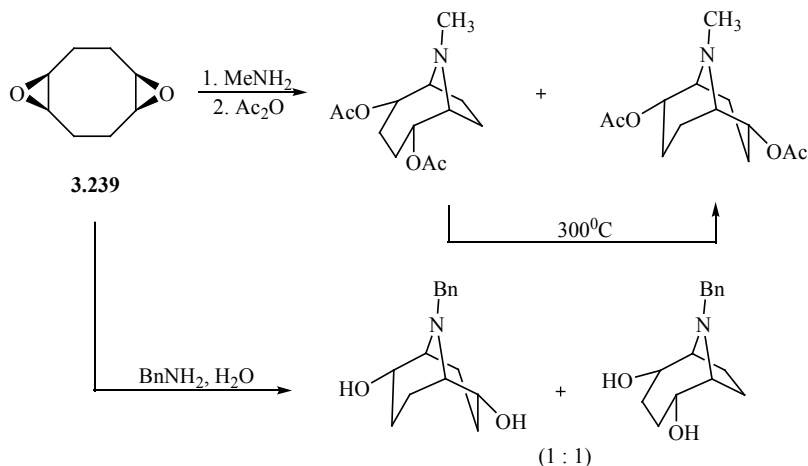
Аналогичные структуры (**3.235**, **3.236**) получены в соответствии со схемами [180; 181].



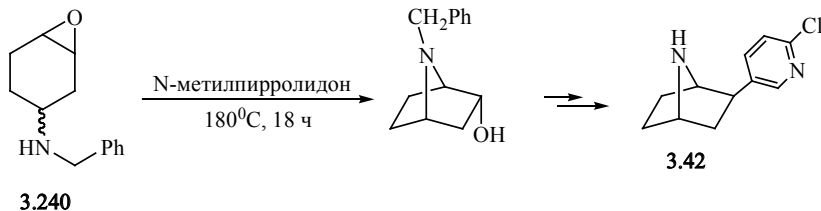
Синтез азагомоадамантина (**3.237**) описан в работе [182]. Эпоксинитрил (**3.238**) оказался удобной моделью для проведения внутримолекулярной циклизации за счет атаки азотсодержащего нуклеофила из тыловой области эпоксидного фрагмента.



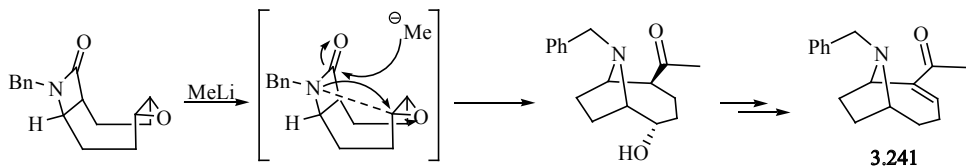
В ряде случаев превращение алициклических эпоксидных соединений, таких как диэпоксид 1,5-циклооктадиена (**3.239**), приводит к образованию гидроксилсодержащих каркасных аминов или их ацильных форм [183].



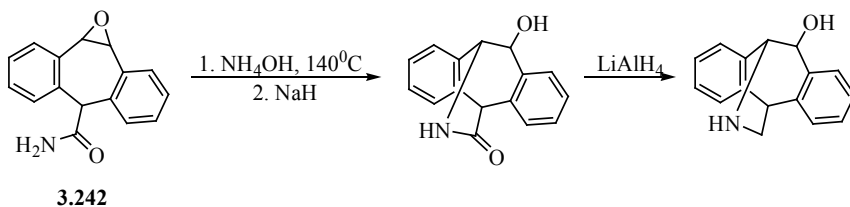
Гетероциклизация эпоксида (**3.240**) положена в основу одного из методов синтеза природного алкалоида эпибатицина (**3.42**), открытого Дали [27; 29–32; 39].



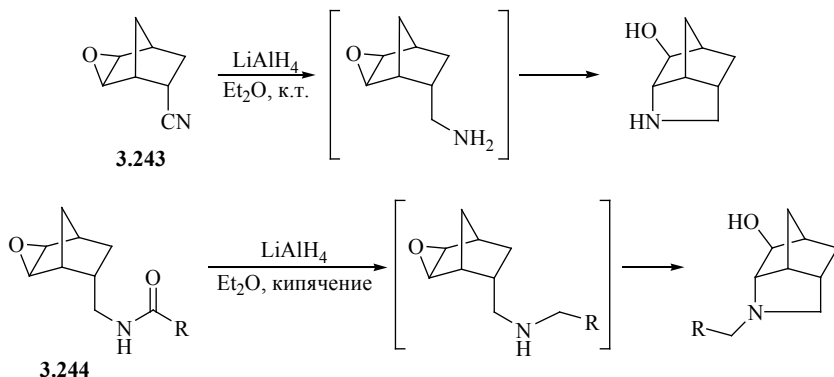
Короткий путь синтеза ($\pm$)-анатоксина (**3.241**) предложен в работе [35].



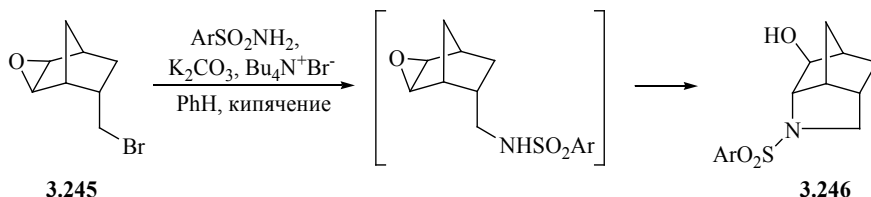
В работе [184] описана гетероциклизация семичленного эпоксиамида (**3.242**).



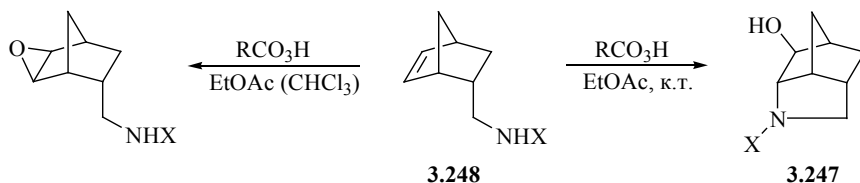
Образование полициклических азабрендановых систем, включающих пирролидиновый фрагмент, весьма характерно для эпоксидных производных замещенных норборненов (**3.243**, **3.244**) в реакциях восстановления алюмогидридом лития [185–188].



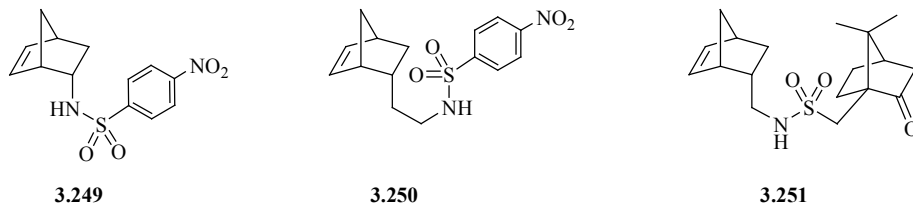
В обоих случаях гетероциклизация происходит за счет тыловой атаки атома азота аминогруппы, возникающей при хемоселективном восстановлении нитрила (3.243) или амида (3.244). Пассивность эпоксинорборнанового фрагмента в отсутствие кислой среды общеизвестна и определяется вкладом стерического фактора, препятствующего межмолекулярной атаке восстановителя из тыловой области каркасного фрагмента [189–191]. Эти закономерности определяют хемо-, регио- и стереоселективное превращение эпоксида (3.245) в азабрендан (3.246) [31; 192].



Обширная группа азабренданов (3.247) получена в реакциях эпексидирования замещенных норборненов (3.248, X = SO₂Alk, SO₂Bn, C(O)NHAr, P(O)(OR)₂) с *эндо*-ориентацией замещенных аминометильных групп [193–197].

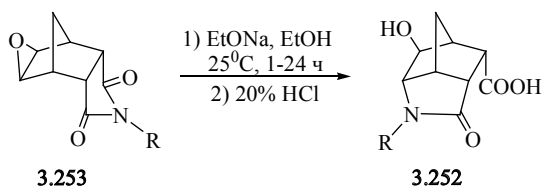


В отличие от мочевины, фосфонамидов и алкилсульфонамидов, к гетероциклизации не способны все амиды карбоновых кислот, фторсодержащие сульфонамиды и арилсульфонамиды с электрооакцепторными заместителями в *орто*-положениях бензольного кольца [186; 198; 199]. Важная роль стерического фактора вытекает из отсутствия гетероциклизации в реакциях эпексидирования соединений (3.249, 3.250) [200; 201] и образования азабрендановой системы при окислении более объемного, но и более конформационно подвижного сульфонамида (3.251) камфор-сульфокислоты [202].



В работах [196; 197; 203] приведены результаты квантово-химических исследований механизмов образования азабрендановых систем.

Родственные системы (**3.252**, R = Ph, 3-NO₂C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-EtOC(O)C₆H₄) получены этанолизом эпоксидных производных имидов (**3.253**) ряда норборнена в приведенных условиях [204].



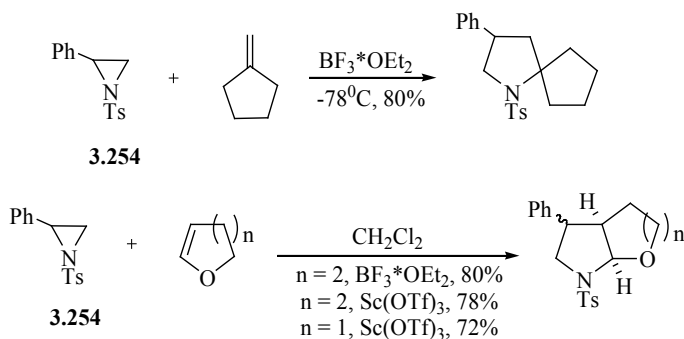
3.4. СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ АЗИРИДИНОВ

В меньшей степени, чем эпоксидные соединения, для получения азациклоалканов используют азиридины, однако в последние годы интерес к этой группе предшественников существенно возрос: обнаружены новые реагенты и катализаторы, разработаны новые методики превращений [1; 2; 205–208].

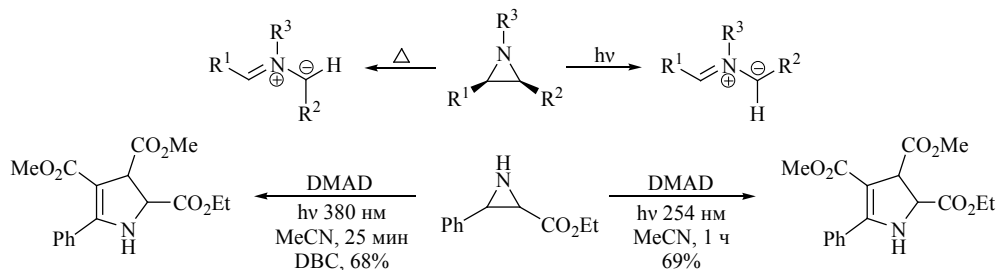
Весьма важна перспектива превращения азиридинов в другие гетероциклические системы [209; 210]. Эти вопросы недостаточно исследованы, однако уже известны многочисленные примеры подобных реакций [12; 211–216]. В обзоре [209] подробно исследованы реакции азиридинов с аренами, алкенами и другими π -нуклеофилами, протекающие как интермолекулярные и интрамолекулярные процессы.

3.4.1. Интермолекулярные превращения азиридинов в пяти- и шестичленные азотсодержащие циклы

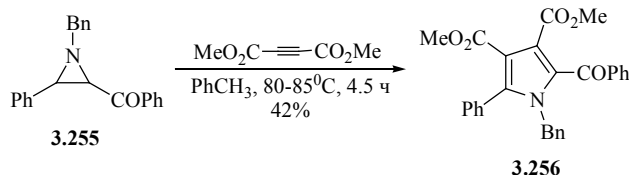
К числу наиболее известных путей превращения азиридинов относятся реакции циклоприсоединения, включающие образование двухзарядных 1,3-диполей или азагомоаллильных радикалов в качестве интермедиатов при взаимодействии с реагентами, содержащими кратные связи. Расширение гетероцикла (**3.254**) до пятичленного осуществлено несколькими способами, в частности, через образование азометинилидов [55; 209; 217–220].



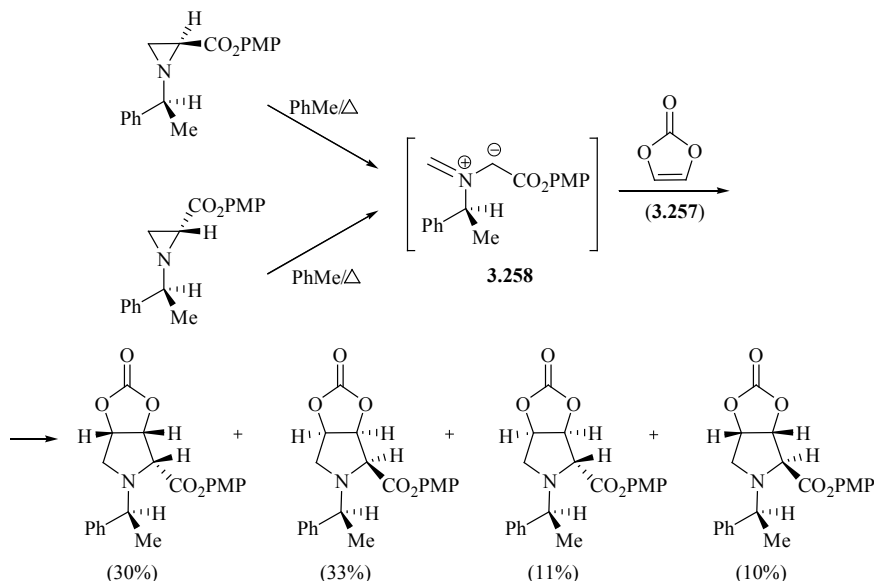
В работе [214] подобного рода превращение проведено в присутствии диметилацетилендикарбоксилата (DMAD) в суперкритическом диоксиде углерода.



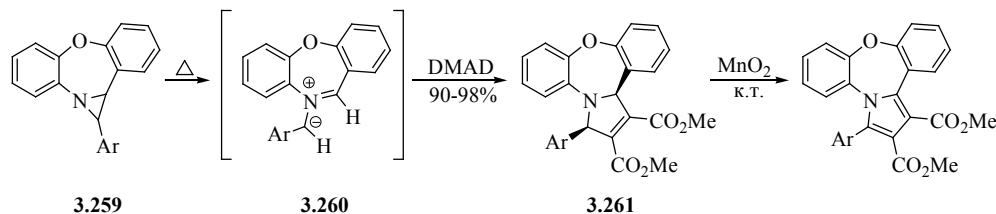
Термолитом азиридина (**3.255**) получен замещенный пиррол (**3.256**) [214].



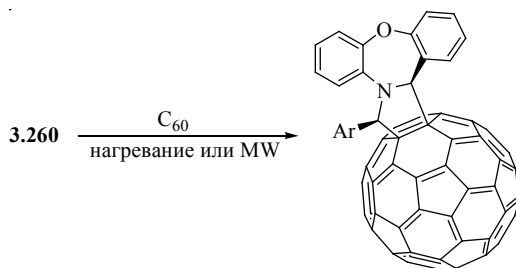
В монографии [219] описаны стереоизомерные продукты присоединения винилкарбоната (**3.257**) к илиду (**3.258**, RMP = *n*-метоксифенил).



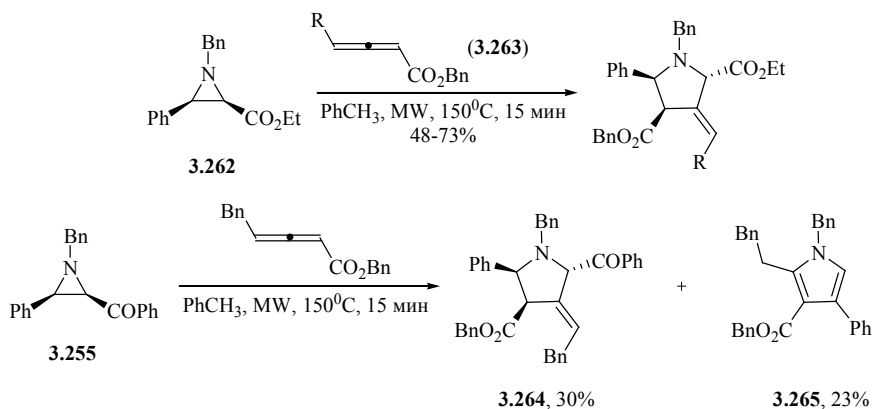
В работах [208; 221] описано стерео- и региоселективное взаимодействие азиридинов (**3.259**, Ar = Ph, 2-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄) с диметилвым эфиром ацетиленди-карбоновой кислоты (DMAD). В качестве интермедиата в реакции участвовал илид (**3.260**); 1,3-диполярное присоединение последнего к DMAD обеспечило получение единственного стереооднородного дигидропиррола (**3.261**), который впоследствии был превращен в соответствующий пиррол.



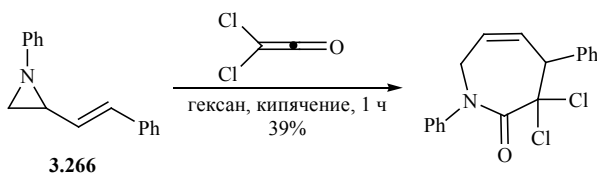
В работе [221] описано присоединение дибензоксазепиниум илуда (**3.260**) к фуллерену C₆₀.



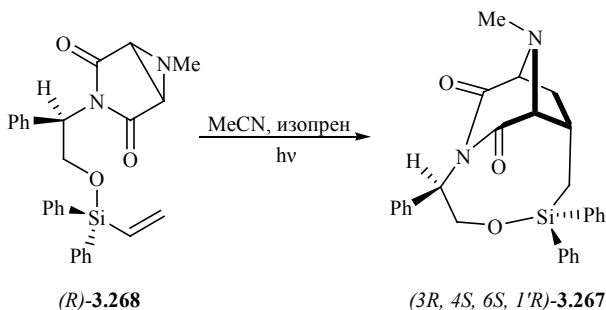
В сходных условиях протекает присоединение азиридина (**3.262**) к замещенным алленам (**3.263**, R = H, Me, *t*-Bu, Ph, Bn) [222]. В случае родственного соединения (**3.255**) наряду с основным продуктом (**3.264**) наблюдается образование замещенного пиррола (**3.265**).



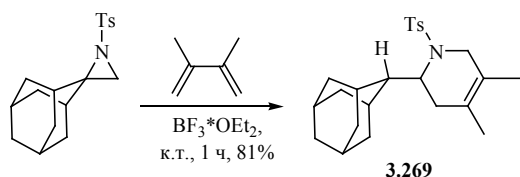
В работе [223] описано присоединение дихлоркетена к азиридину (**3.266**).



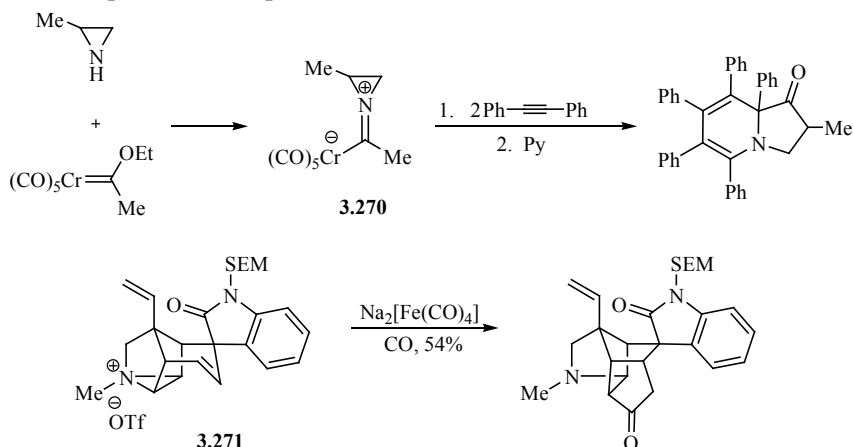
Сложная полигетероциклическая структура (**3.267**) получена в реакции циклоприсоединения изопрена к азиридину (**3.268**) [224; 225].



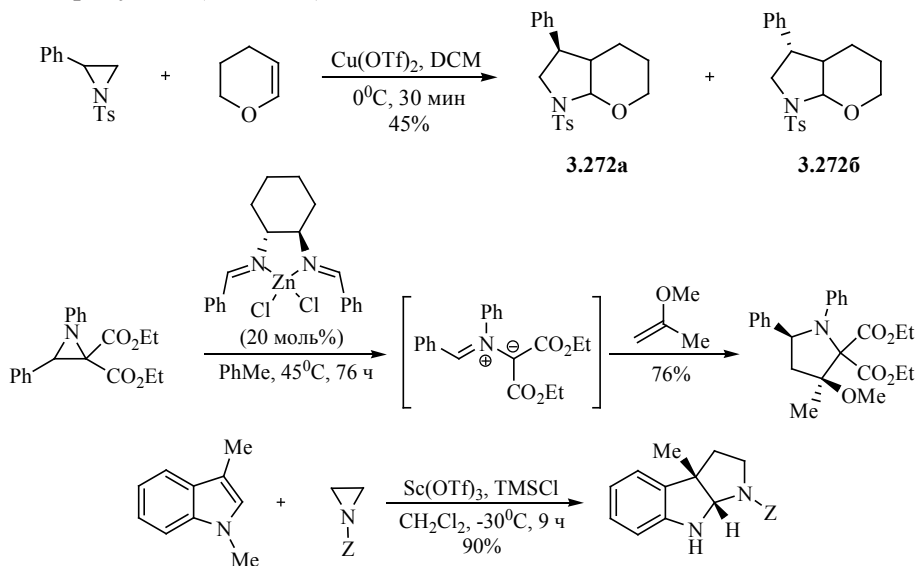
В работах [216; 226] показана возможность образования шестичленной азотсодержащей гетероциклической системы (**3.269**) в присутствии 2,3-диметил-1,3-бутадиена, а в [213] – аналогичного семичленного цикла в условиях β -расщепления азиридинилкарбиновых радикалов.



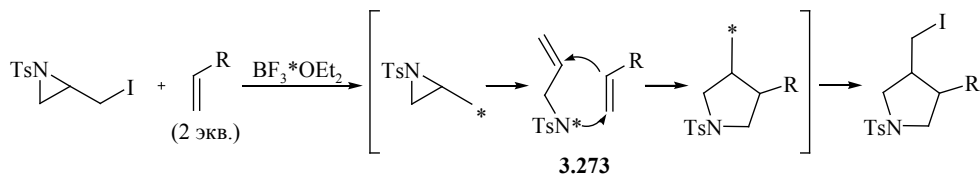
В обзоре [207] и ряде работ [227–234] приведены примеры каталитического превращения азиридинов (**3.270**, **3.271**) в сложные системы, включающие пятичленные *N*-содержащие гетероциклы.



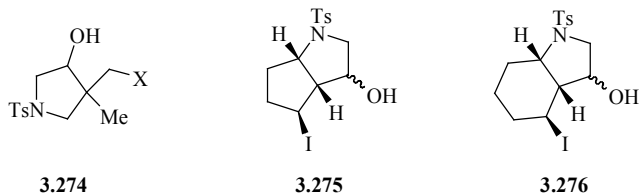
В работах [209; 212; 235] описано расширение азиридинового цикла в реакциях с алкенами различных типов при участии катализаторов. В первой из них соотношение продуктов (**3.272 а,б**) составляет 2 : 3 [212].



Тагучи с сотр. объяснили полученные ими результаты [3+2]-циклоприсоединения промежуточным образованием азагомоаллильного радикала (**3.273**, R = O*Bu*-*H*, OSiMe₃, OH) [236].

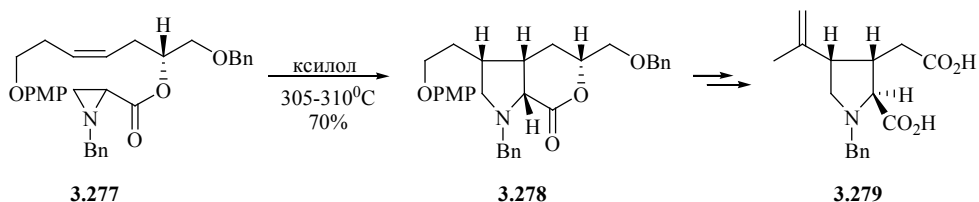


По приведенной схеме получен ряд моно- и бигетероциклов (**3.274–3.276**) с выходами 60–67 % [236].

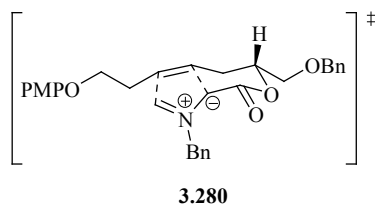


3.4.2. Интрамолекулярные превращения азиридинов

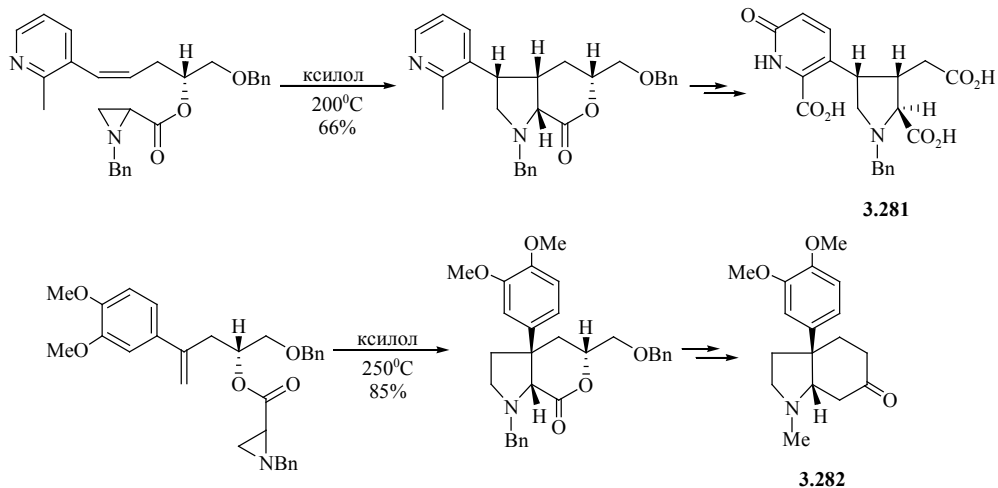
Превращения соединений, включающих оба реакционных центра в единой структуре, протекают как в условиях термолита, так и под действием катализаторов. В работах Такано с сотр. [237–239] в 1988–1990 гг. получен ряд пирролидинсодержащих соединений. Так, термолит азиридина (**3.277**) в запаянной трубке привел к соединению (**3.278**) в виде единственного изомера, превращенного далее в природный продукт – (–)-каиновую кислоту (**3.279**), обладающую свойствами антигельминтика и инсектицида [240].



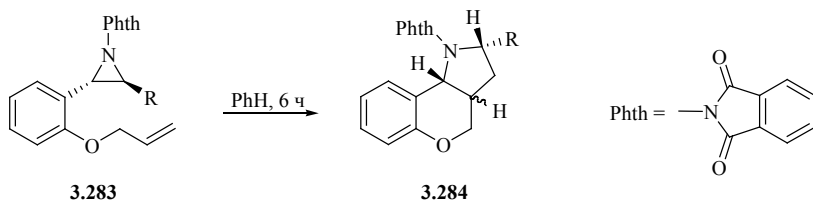
Авторами [237] предложена структура переходного состояния (**3.280**) реакции термолита.



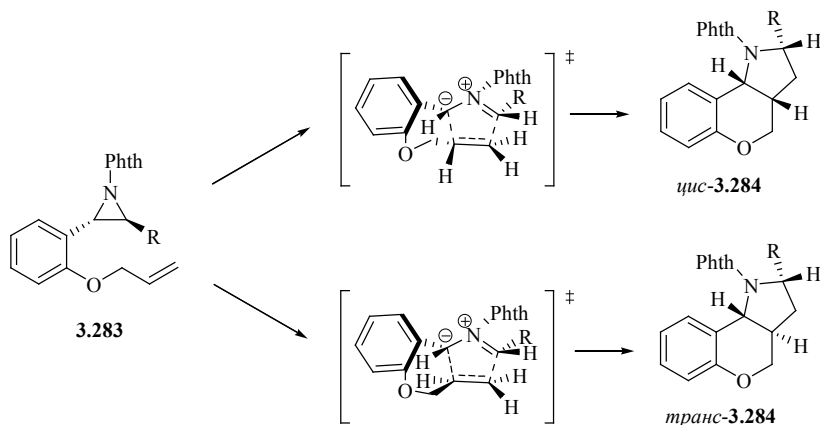
Подобная стратегия использована в синтезе акромеловой кислоты (**3.281**) [239] и (–)-мезембрина (**3.282**) [237].



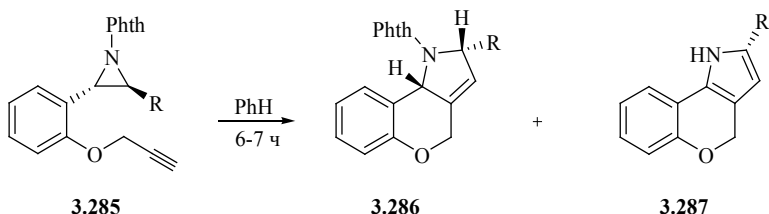
В работе [241] описано внутримолекулярное циклоприсоединение *N*-фталимидазиридинового фрагмента к двойной углерод-углеродной связи структур (3.283, R = CN, CO₂Me). При этом отношение *цис*- и *транс*-изомеров (3.284) составляет 2,3 : 1 и 2,2 : 1 соответственно.



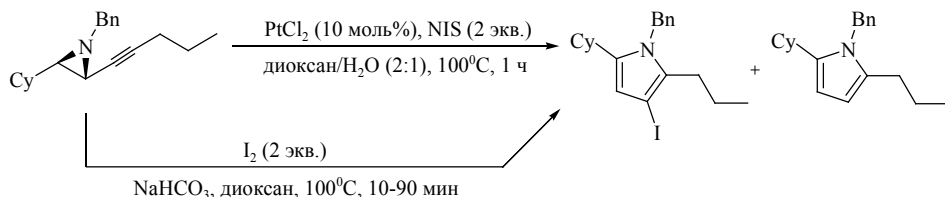
Переходные состояния реакции приведены ниже:



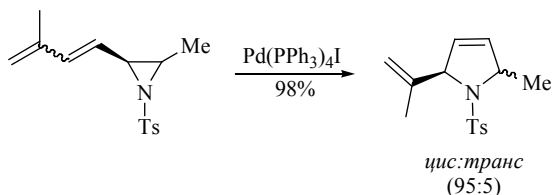
Термолиз азиридинов (3.285, R = CO₂Me, CONEt₂) привел к смеси пирролина (3.286) и пиррола (3.287), причем первый из них получен в качестве единственного продукта превращения в случае азиридина (3.285, R = CN).



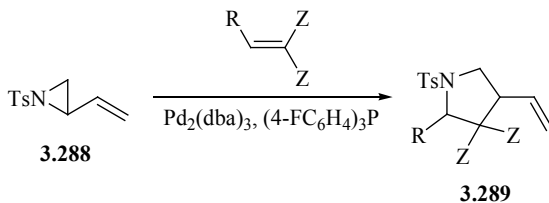
Замещенные пирролы синтезированы в результате катализируемой платиной циклизации пропаргилазиридинов (и оксиранов) [242; 243]. Те же продукты получены в результате электрофильной циклизации при действии молекулярного йода на эти системы [242].



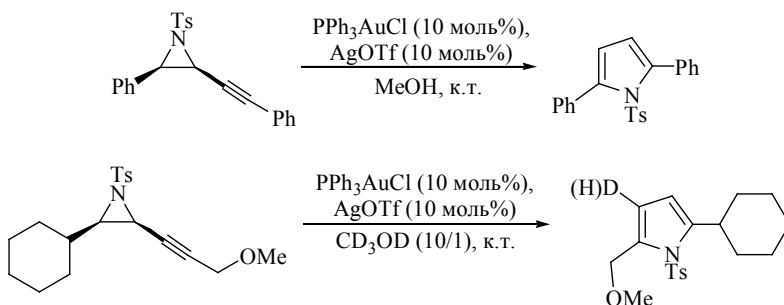
В качестве катализаторов выступали также производные палладия и фосфора [205; 244].



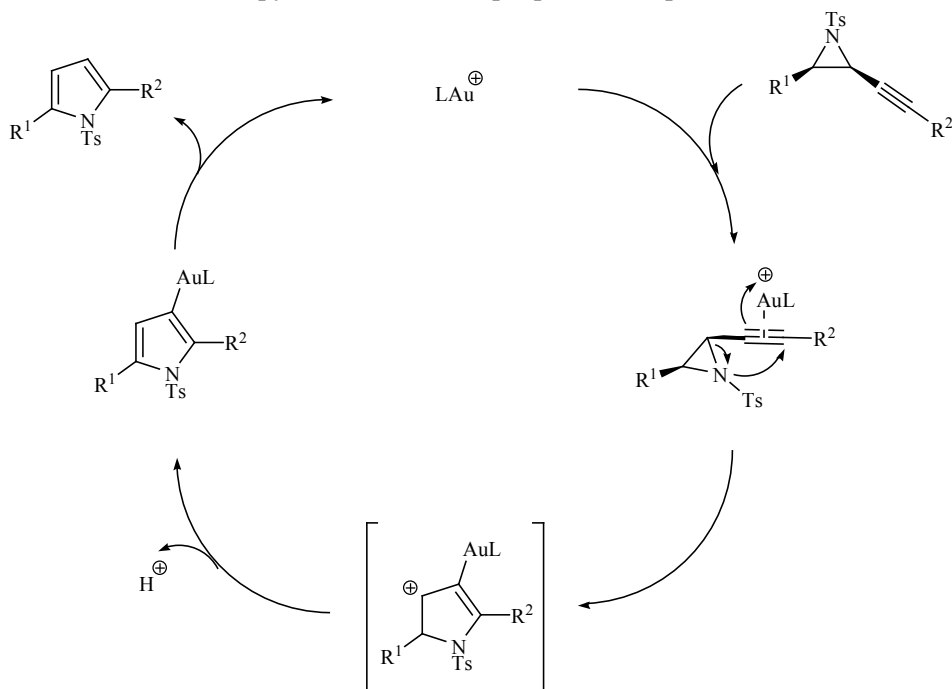
Взаимодействием *N*-тозил-2-винилазиридина (**3.288**) с электрофильными алкенами в условиях катализа получены пирролидины (**3.289**) [245].



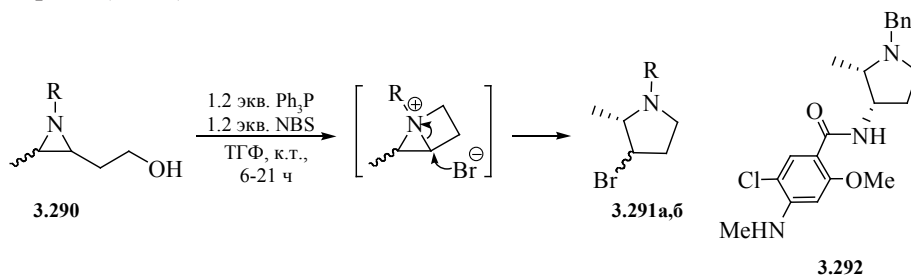
В 2009 г. появились данные о каталитическом превращении алкинилазиридинов в пирролы [242; 243; 246]. В подобных реакциях наряду с комплексами переходных металлов $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ используют соли трифлаты $-\text{Y}(\text{OTf})_3$, $\text{In}(\text{OTf})_3$, AgOTf [246].



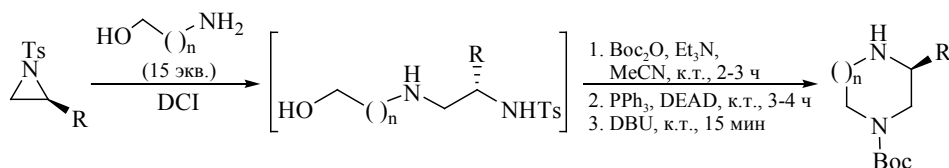
Механизм катализируемого золотом превращения представлен ниже:



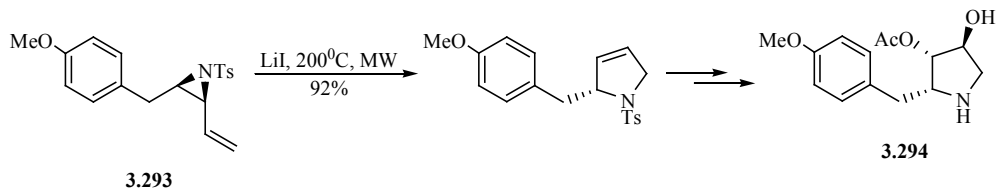
Расширение азиридинового цикла происходит при взаимодействии соединений (**3.290**, R = *i*-Pr, *t*-Bu, Bn) с PPh_3 и *N*-бромсукцинимидом (NBS) [247]. Стереoisomeric структуры (**3.291 а,б**) известны как интермедиаты в синтезе антипсихолитика элюнаприда (**3.292**).



Известен ряд примеров превращения азиридинов в другие гетероциклические системы в нейтральных и основных средах. В частности, предложен новый путь жидкофазного синтеза хиральных монозамещенных пиперазинов на основе *N*-активированных азиридинов. Ценные строительные блоки для конструирования биологически активных соединений получены аминлизом исходных азиридинов под действием ω -аминоалкоголя с последующей циклизацией по Фукуяме – Мицунобу [248].

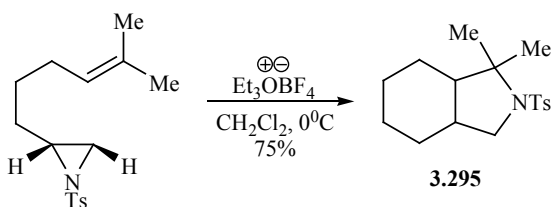


В [249] описана перегруппировка винилазиридина (**3.293**) в присутствии йодида лития и в условиях микроволнового излучения. Полученный пирролин оказался удобным интермедиатом в синтезе (–)-анизомидина (**3.294**) [250].

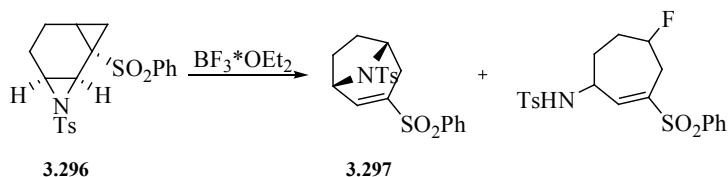


3.4.3. Расширение азиридинового цикла в присутствии кислот и оснований

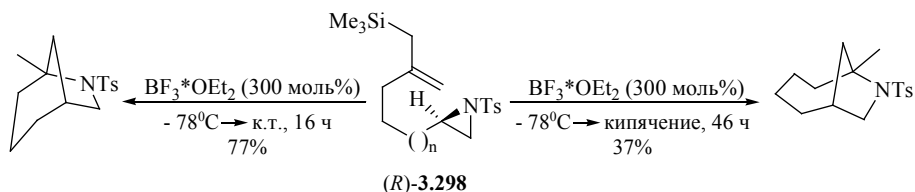
Наряду с термическим и фотохимическим циклоприсоединением азиридинов к непредельным соединениям проводятся исследования трансформации азиридинов в присутствии кислот и оснований [213; 216; 225; 226; 251–258]. Известно, что бициклические пирролидины (**3.295**) синтезированы также с участием π -нуклеофила в условиях кислотного катализа [251].



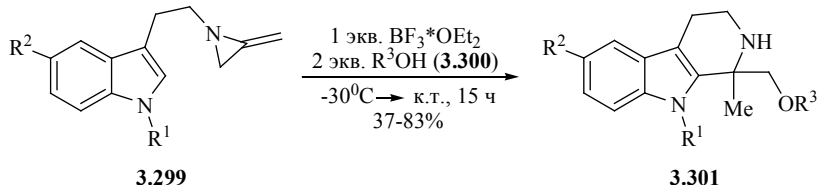
Кислотнокатализируемая перегруппировка азиридина (**3.296**), содержащего циклопропановый фрагмент, привела к получению соединения (**3.297**, 45 %) со структурой, сходной со скелетом тропановых алкалоидов [253].



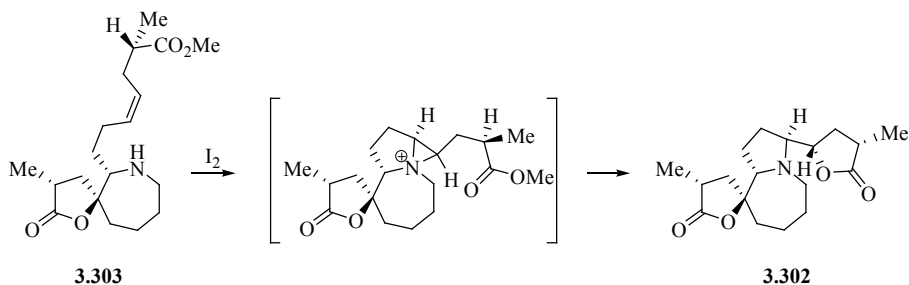
В работе [259] продемонстрировано влияние незначительных отличий структуры субстратов (**3.298**, $n = 1, 2$) на состав образующихся в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ продуктов гетероциклизации.



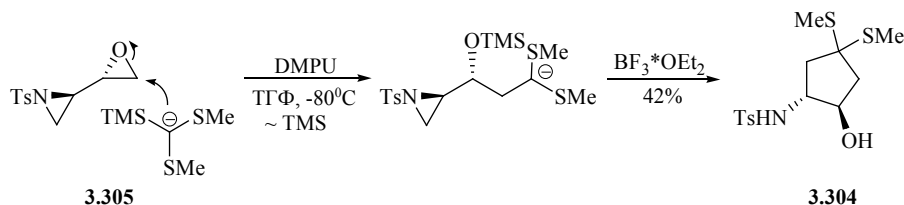
Взаимодействие 2-метиленазиридинов (**3.299**, $\text{R}^1 = \text{H, Me}$, $\text{R}^2 = \text{H, OMe}$) со спиртами (**3.300**, $\text{R}^3 = \text{Bn, Pr, } t\text{-Bu, All}$ и др.) в присутствии эфирата BF_3 завершается циклизацией промежуточного иминиевого иона по Пикте – Шпенглеру с образованием соединений (**3.301**) [260].



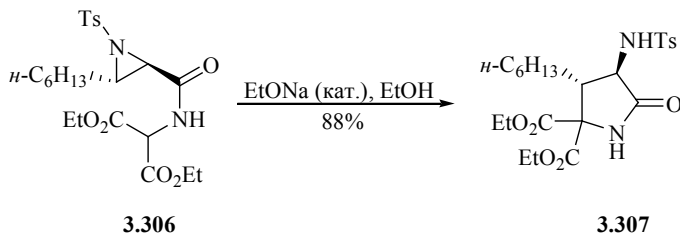
Синтез (+)-крумина (**3.302**) [207; 234] включает одnoreакторное превращение соединения (**3.303**), предполагающее образование полициклического интермедиата, содержащего азиридиновый фрагмент.



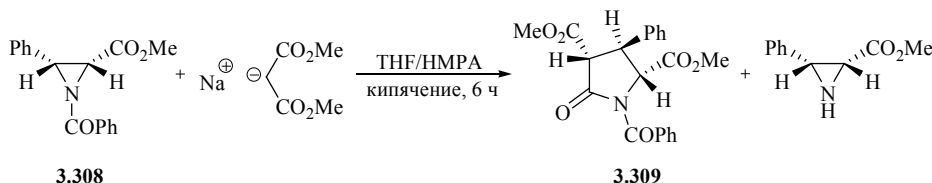
В качестве альтернативного варианта отметим образование пятичленного аминспирта (**3.304**) с использованием тех же катализаторов, а в качестве стартового материала – соединения (**3.305**), включающего как азиридиновый, так и эпосидный циклы [258].



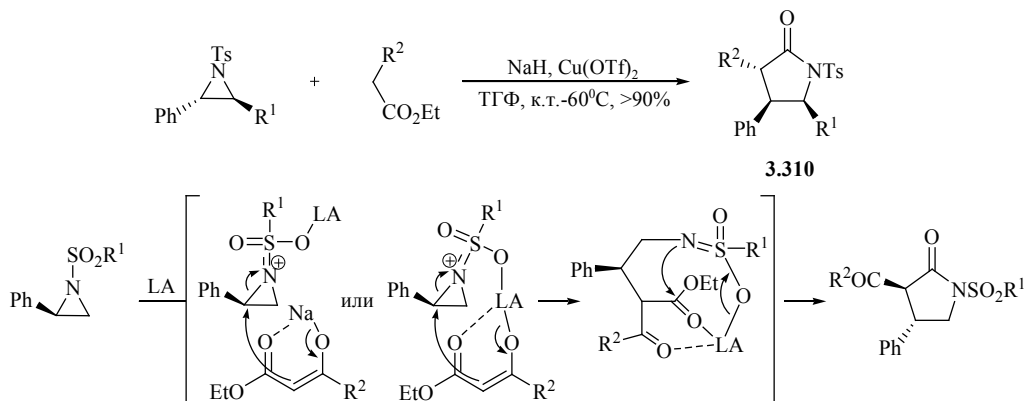
Внутримолекулярное раскрытие азиридинового фрагмента соединения (**3.306**) в присутствии основания в результате благоприятной тыловой атаки приводит к образованию пирролидона (**3.307**) [261].



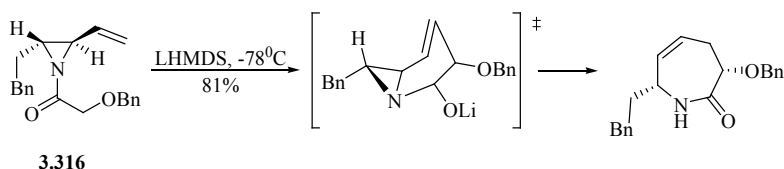
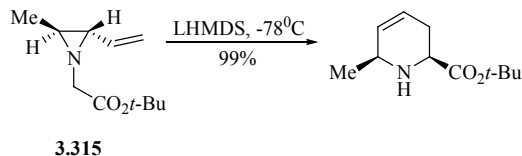
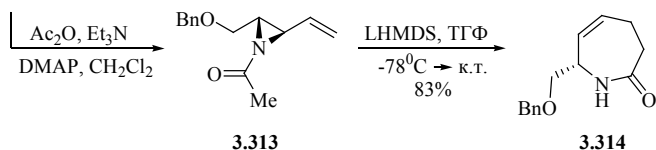
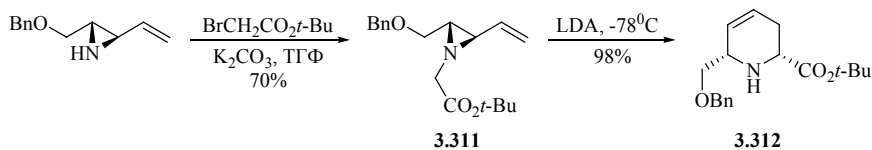
В реакции азиридина (**3.308**) с енолятом диметилмалоната пирролидон (**3.309**) образуется с выходом 15 % в результате внутримолекулярной S_N2 -атаки [262].



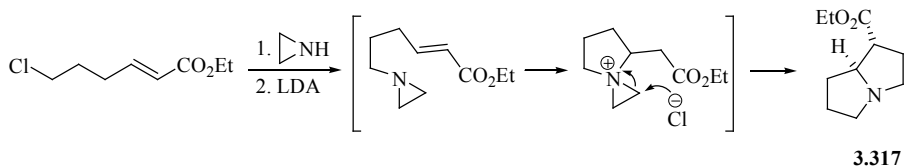
Высоко стереоселективный «домино-процесс» раскрытия и замыкания цикла в ряду активированных азиридинов с участием кислот Льюиса [263] приводит к γ -лактамам (**3.310**, $R^1 = \text{Et}$, $n\text{-Pr}$, винил, аллил; $R^2 = \text{CO}_2\text{Et}$, COCH_3).



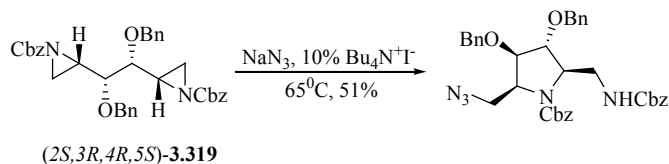
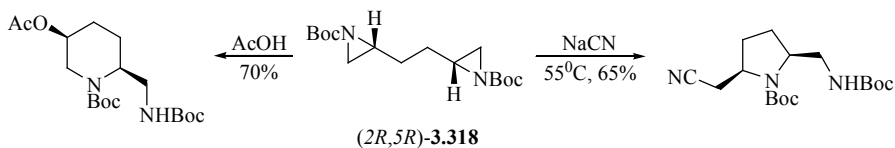
В [206] описано алкилирование и ацилирование винилазиридинов с последующей гетероциклизацией полученных продуктов в основных средах. Показано, что азиридин (**3.311**) при взаимодействии с литийдиизопропиламидом (LDA) превращен в тетрагидропиридин (**3.312**) в виде единственного изомера в результате *аза*-[2,3]-перегруппировки Виттига. Напротив, амид (**3.313**) через *аза*-[3,3]-перегруппировку Кляйзена трансформирован в лактам (**3.314**). В работах [231; 264; 265] описаны подобные превращения винилазиридинов (**3.315**, **3.316**).



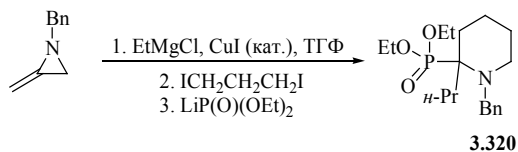
В работе [252] получено соединение (**3.317**), содержащее структурный фрагмент пирролизидиновых алкалоидов.



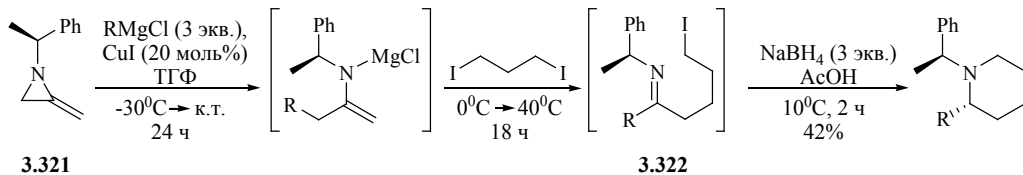
Замещенные пирролидины и пиперидины синтезированы с приемлемыми выходами на основе бис-азиридинов (**3.318**, **3.319**) при участии известных нуклеофильных реагентов [225; 254–257].



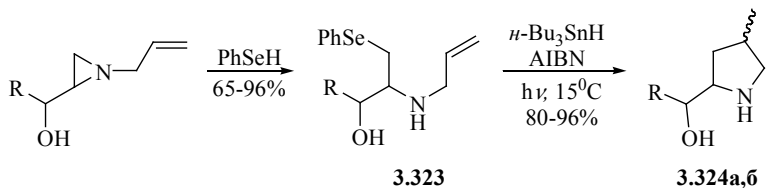
В 2009 г. разработан удобный четырехкомпонентный синтез замещенных пиперидинов (**3.320**, 49 %) на основе метиленазиридина с участием реактива Гриньяра [266].



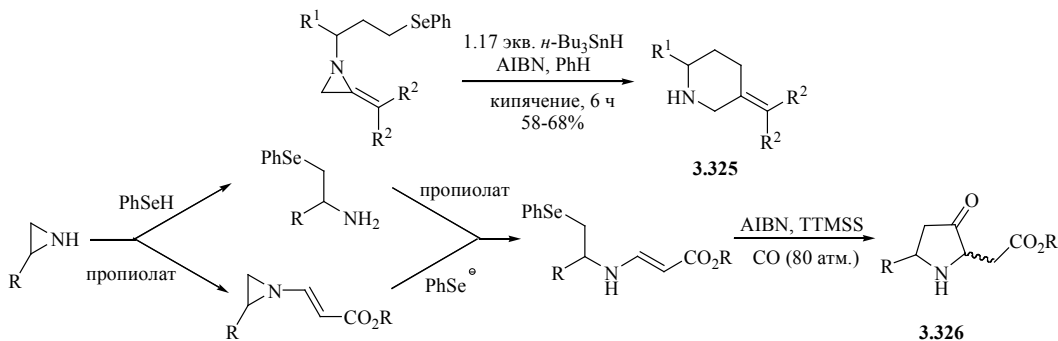
В реакции азиридина (**3.321**) с реактивом Гриньяра в присутствии йодида меди циклизация промежуточно образующегося йодсодержащего имина (**3.322**) происходит с участием борогидрида натрия [267].



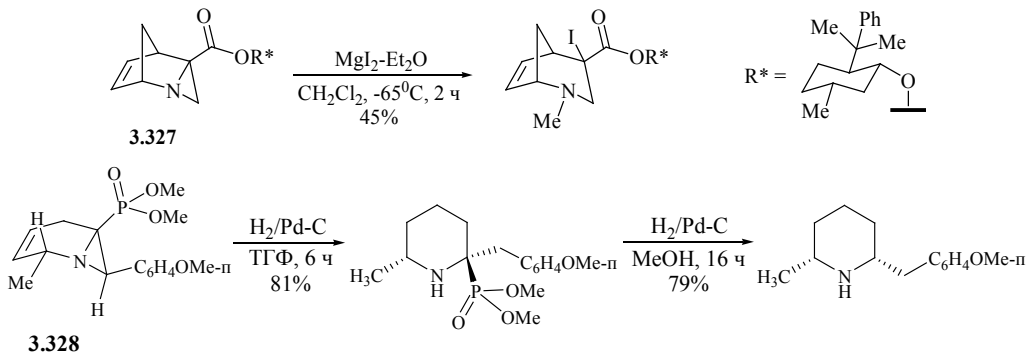
В [268] описана диастереоселективная восстановительная радикальная циклизация 3-аза-5-гексенилфенселенидов (**3.323**, R = Ph, 2-тиенил, *n*-Pr, *i*-Pr, 2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил) с отношением *цис*- и *транс*-продуктов (**3.324 а, б**) от 1 : 9 до 1 : 12 соответственно.



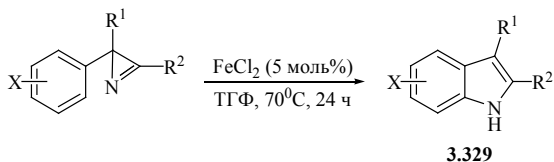
По сходному механизму получены алкилиденпиперидины (**3.325**, R¹ = H, Ph, CH₂Bn, R² = H, Me) [269; 270] и пирролидин-3-оны (**3.326**) [271].



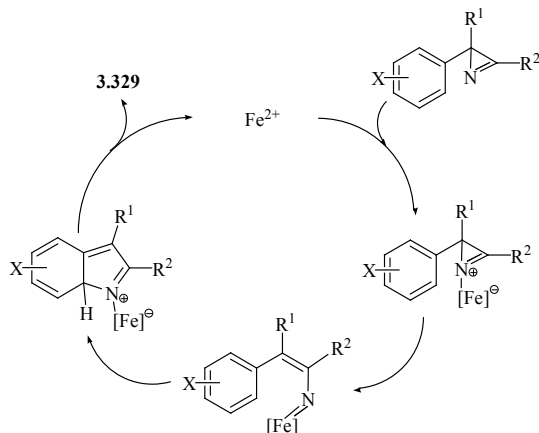
Под действием электрофильных реагентов (MgI₂-Et₂O, H₂/Pd-C) происходит разрыв связи C–N в молекулах напряженных полициклических субстратов (**3.327**, **3.328**), сопровождающийся образованием существенно менее напряженных циклических систем [261; 272].



Осуществлены удачные попытки синтеза 2,3-дизамещенных индолов (**3.329**) на основе 2Н-азиринов [273; 274]; реакции проходят как в условиях термолиза, так и в присутствии катализаторов (Pd(PhCN)₂Cl₂, Rh₂(OC(O)CF₃)₄). В 2010 г. предложена новая удобная методика [275].

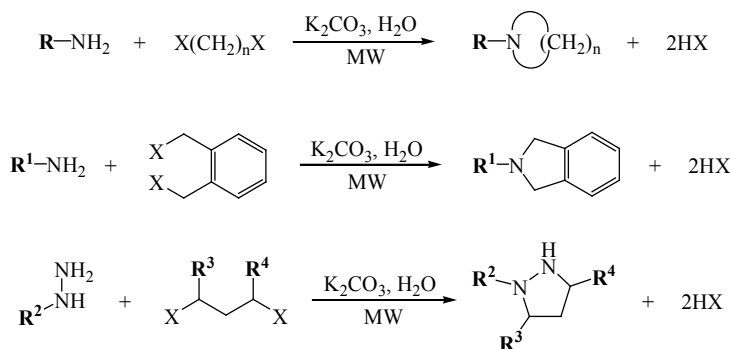


Ниже приведен предполагаемый каталитический цикл:

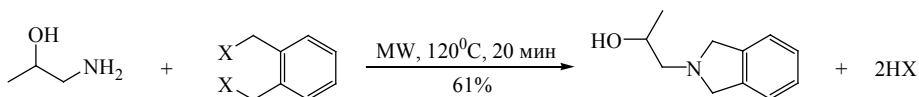


3.5. ДРУГИЕ МЕТОДЫ

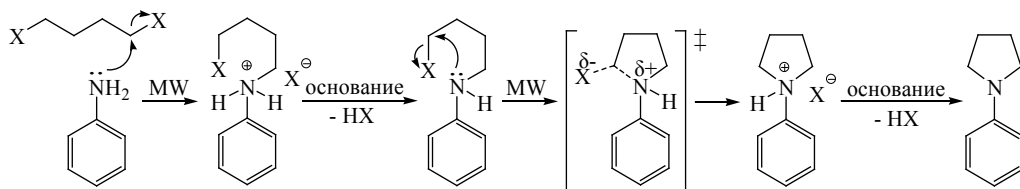
В число этих методов входят в первую очередь превращения аминов под действием разнообразных реагентов, в частности, реакции аминов с диалогенидами и дитозилатами в водно-щелочной среде под влиянием микроволнового облучения [276]. Эти удобные однореакторные (*one-pot*) превращения рассматривают как проявление «green chemistry». Наряду с водой в качестве реакционной среды испытаны полиэтиленгликоль (ПЭГ 300), ацетонитрил, ДМФА, толуол; реакция проходит с ароматическими и алициклическими аминами, бензиламином, аммиаком. В отсутствие микроволнового облучения *N*-азациклоалканы, изоиндолы, пиазолы, пиазолидины и фтазины образуются в течение 10–25 ч при нагревании на масляной бане, тогда как воздействие микроволн сокращает продолжительность циклообразования до 20 мин.



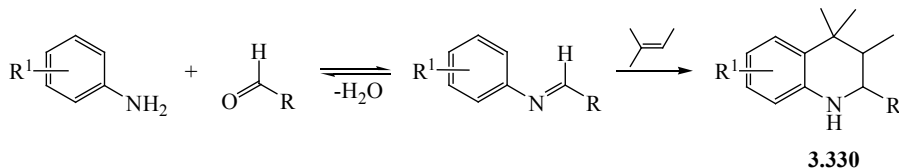
$\text{R, R}^1, \text{R}^2 = \text{H, Alk, Ar; R}^3, \text{R}^4 = \text{H, Alk; X = Cl, Br, I, TsO}$



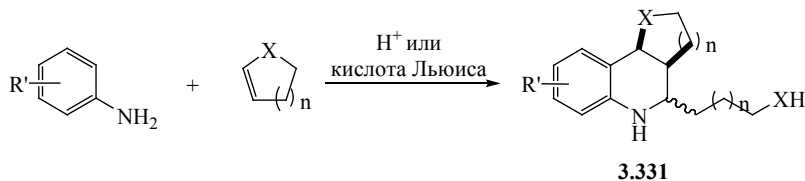
Ниже приведен предполагаемый механизм реакции для простейшего ариламина:



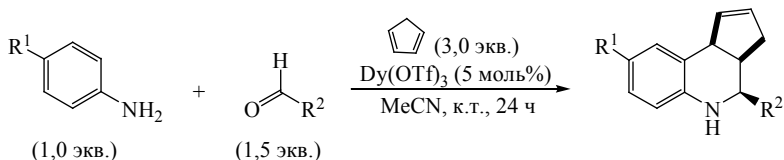
В последние годы получил развитие способ синтеза тетрагидрохинолинов (3.330), разработанный Л. С. Поваровым [277].



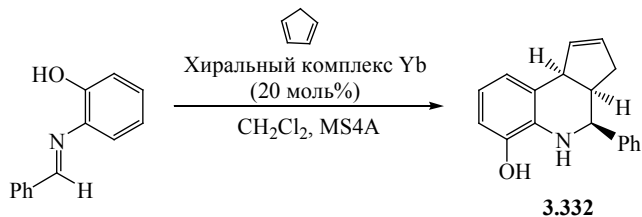
В присутствии кислот Льюиса в условиях двойного избытка олефинов получены продукты (3.331, X = O, NCbz, n = 1,2).



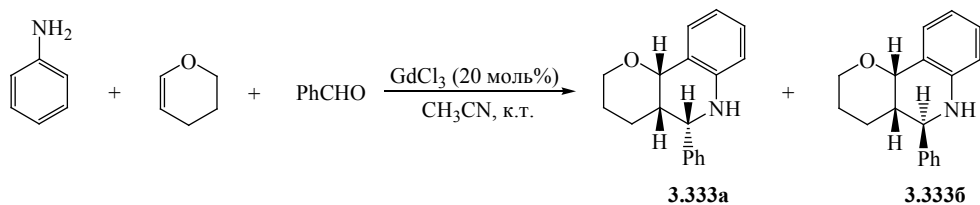
В [108] осуществлена катализируемая лантаноидами мультикомпонентная аза-реакция Дильса – Альдера на основе алифатических N-арилальдиминов и цикlopentadiена.



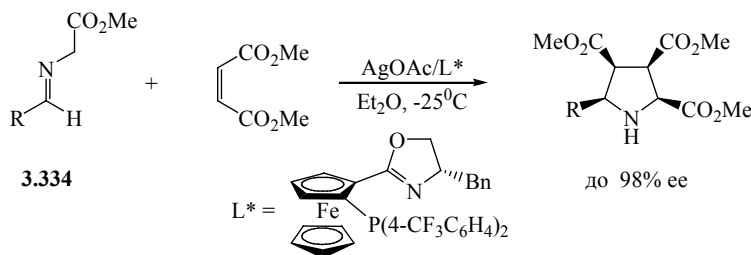
В работе [105] с использованием хирального катализатора получен аддукт (3.332) с высокой степенью энантиоселективности (до 91 % ee).



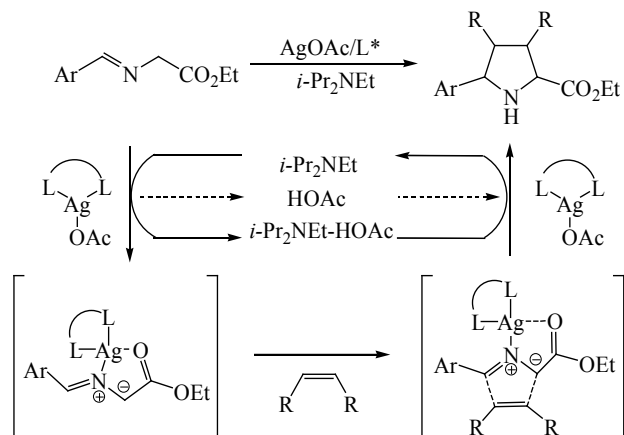
Аналогично проведены *one-pot* синтезы пирано[3,2-с]тетрагидро-хинолинов (3.333 а, б) при участии солей гадолиния [106].



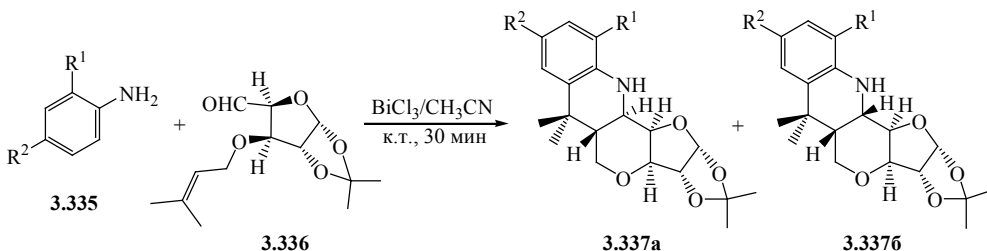
В качестве катализатора в реакции асимметрического [3+2]-циклоприсоединения азометинов (**3.334**) использованы AgOAc и лиганд (L^*) [278].



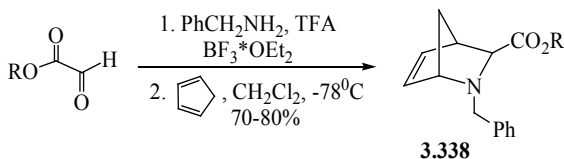
Ниже приведен предполагаемый механизм 1,3-дипольного циклоприсоединения:



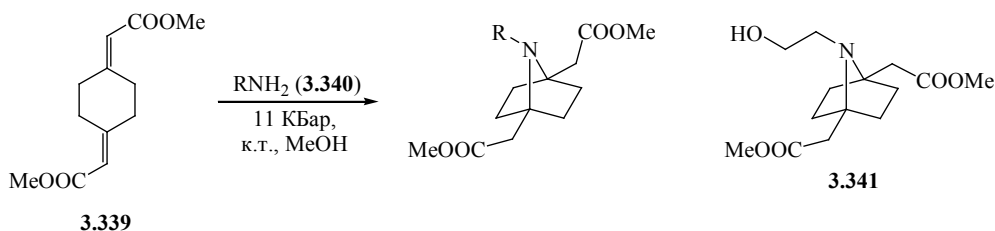
Взаимодействие ариламинов (**3.335**, $R^1, R^2 = \text{H, CH}_3, t\text{-Bu, Br, OH, Cl, F, OCH}_3$) с непредельным альдегидом (**3.336**) включает внутримолекулярную гетерореакцию Дильса – Альдера, катализируемую хлоридом висмута [107]. Конфигурация стереоизомерных фуру[2',3':5,6]пирано[4,3-в]тетрагидро-хинолинов (**3.337 а, б**) подтверждена спектрами NOE.



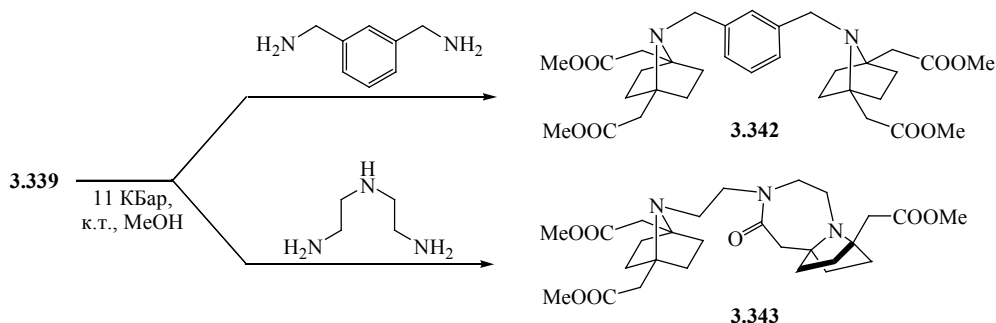
По пути *aza*-реакции Дильса – Альдера получены 3-функционализированные 2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ены (**3.338**) [279].



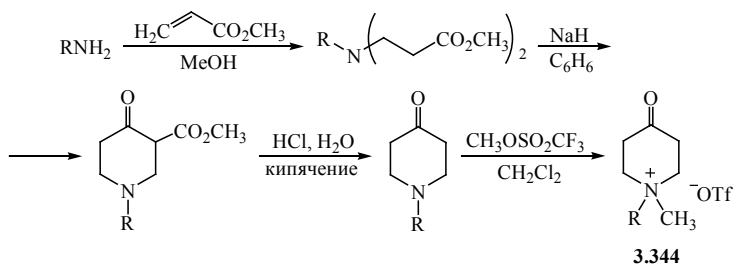
Взаимодействие диэфира (**3.339**) с *N*-нуклеофилами (**3.340**, $R = \text{Bn, (MeO)}_2\text{CHCH}_2$) под давлением приводит к соединениям с 7-азанорборнанным скелетом [40].



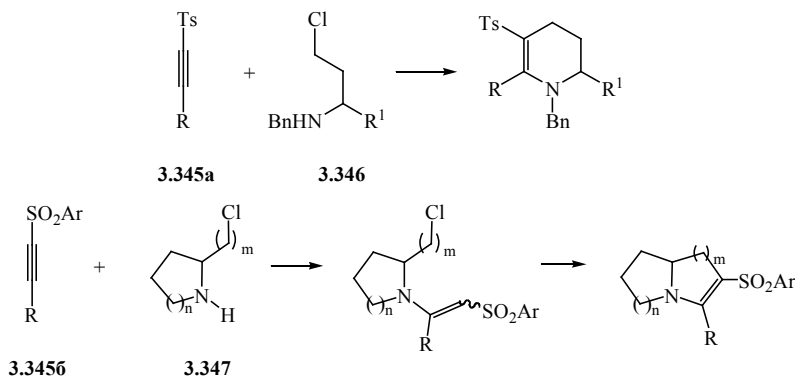
Взаимодействие соединения (3.339) с этаноламином приводит к аминоспирту (3.341), а с ди- и триаминами – к каркасным соединениям (3.342, 3.343) [40].



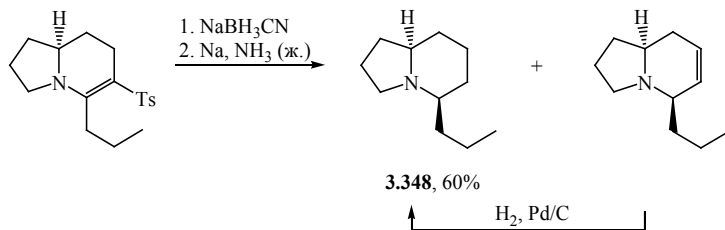
В [53] описано получение *N,N*-метилалкилпиперидонийтрифлатов (3.344) – активных катализаторов окисления алкенов оксоном:



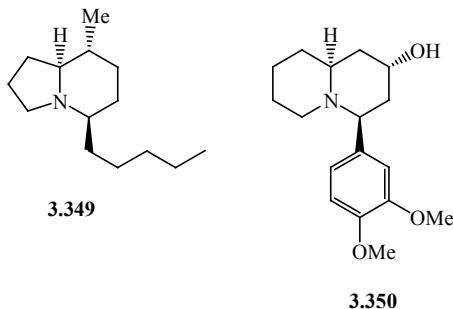
В работах [62; 280; 281] Т. Бек с сотр. изложили основы стратегии синтеза замещенных пиперидинов, пирролидинов и других гетероциклических систем за счет циклоприсоединения ацетиленсульфонов (3.345 а, б, R = H, Pr, Bu, Ph и др.) к β- и γ-хлораминам (3.346, R¹ = H, Me; 3.347, n, m = 1,2).



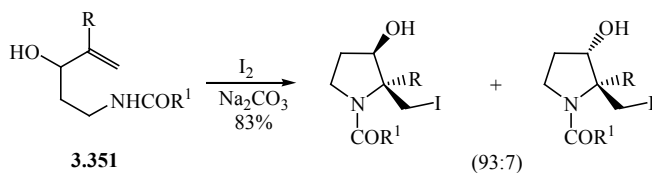
Последующее восстановительное удаление тозилных групп осуществляют обработкой продуктов циклоприсоединения по схеме:



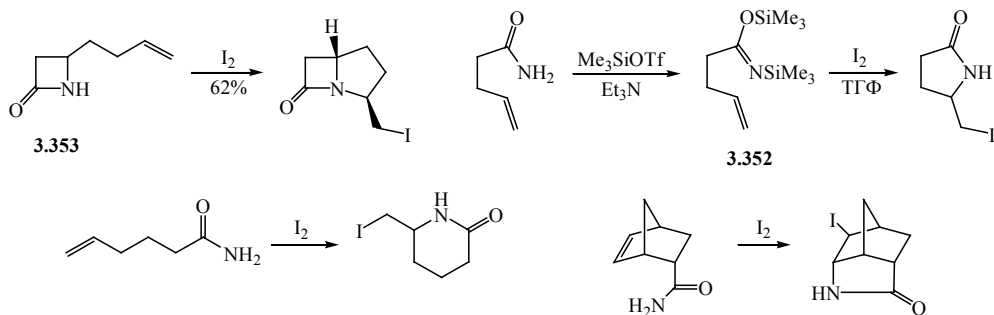
Этим путем синтезированы ценные вещества – (–)-индолизины 167В и 209В (3.348, 3.349), а также алкалоид (–)-ласубин (3.350).



Основательно изучается гетероциклизация ацильных производных непредельных аминов (3.351) в условиях электрофильного присоединения йода по двойной углерод-углеродной связи [282].

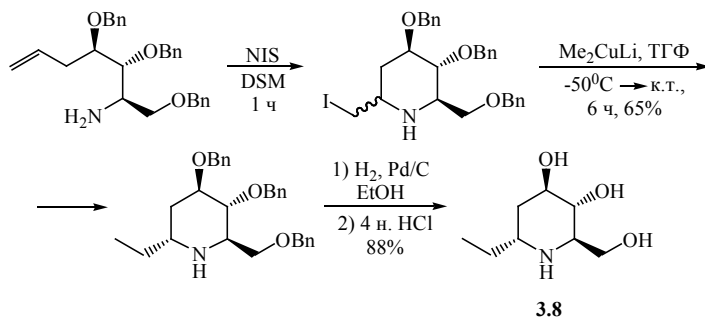


В обзоре [283] приведено много примеров образования пяти- и шестичленных галогенлактамов из непредельных амидов, в том числе претерпевающих трансформацию в *N,O*-бис-триметилсилильные производные (3.352) с последующим электрофильным йодированием [282].

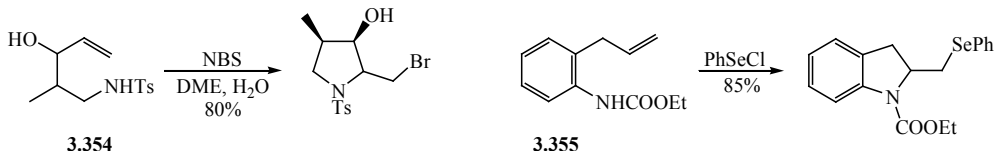


Гетероциклизацию соединения (3.353) наряду с йодом инициируют и другие электрофильные реагенты, такие как PhSeBr или $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ [282].

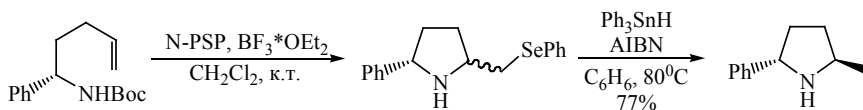
В недавних обзорах [1; 2] приведены примеры полного синтеза пиперидиновых азасахаров, включающие, в частности, электрофильное йодирование [синтез α -1-С-этилфагомина (3.8)].



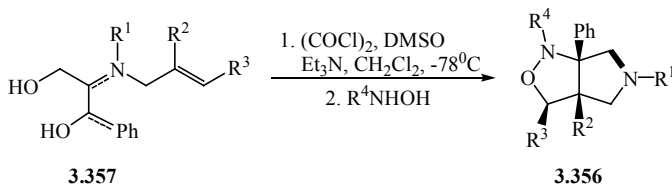
Широко известна бромциклизация 3-гидрокси-4,5-ненасыщенных тозиламидов (**3.354**), а также циклизация ненасыщенных карбаматов (**3.355**) [10; 283].



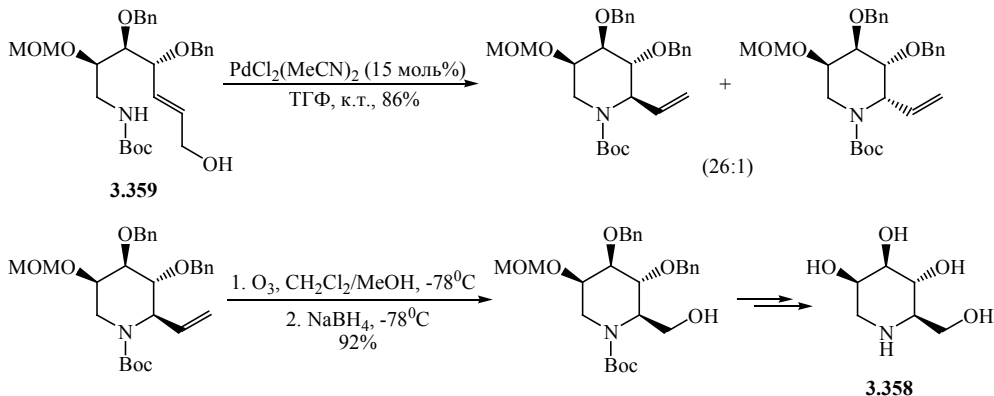
В [104; 284] описана циклизация под действием *N*-(фенилселено)-фталимида (N-PSP) и фенилселенхлорида.



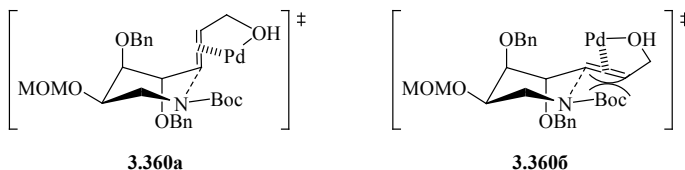
Энантиомерно чистые соединения с 3-окса-2,7-дизабицикло[3.3.0]-октановым каркасом (**3.356**) синтезированы на основе ненасыщенных аминов (**3.357**, $R^1 = H, Me, All, Bn, CHO$, $R^2 = H, Me$, $R^3 = H, Ph$) [285].



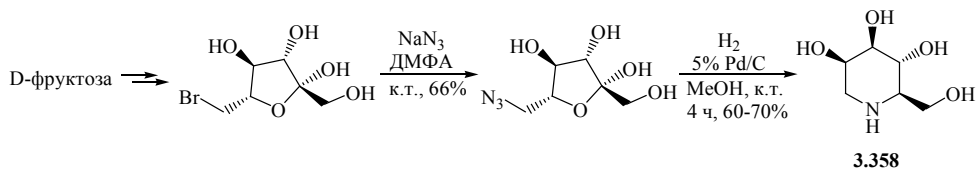
Во многих исследованиях широко применяется катализ солями рутения и палладия. В частности, комплексные соединения последнего использованы в синтезе 1-деоксиманноиримицина (DMJ, **3.358**) [1; 2].



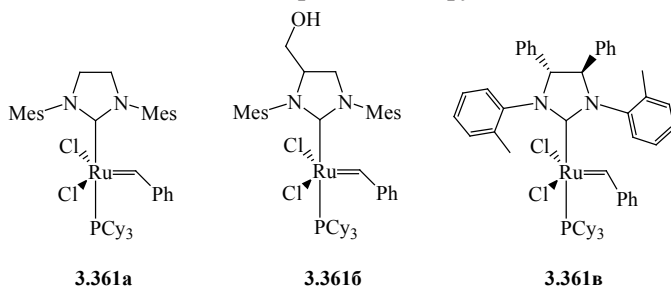
Стереоселективность гетероциклизации соединения (**3.359**) определяется стереическими преимуществами переходного состояния (**3.360 а**) по сравнению со структурой (**3.360 б**).



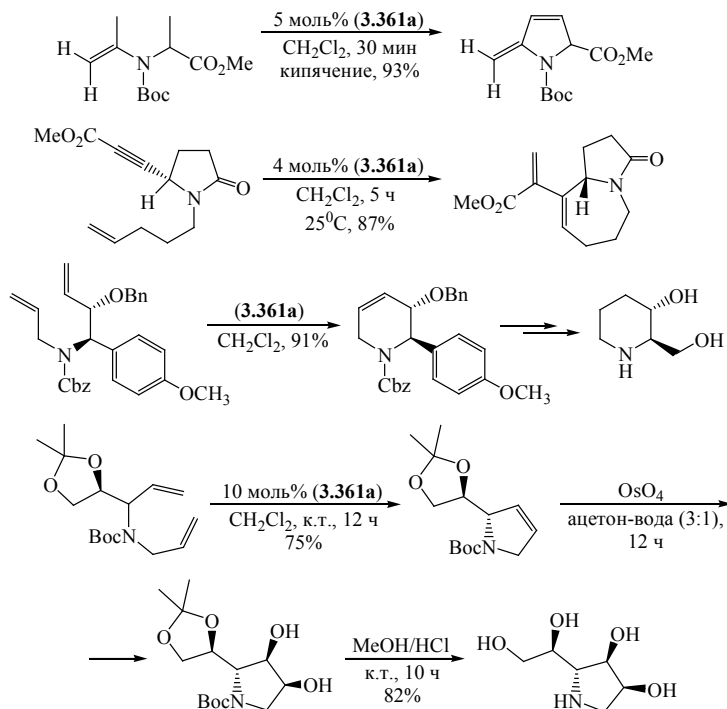
Азасахар (DMJ, **3.358**) получен также другим путем – на основе *D*-фруктозы [286].



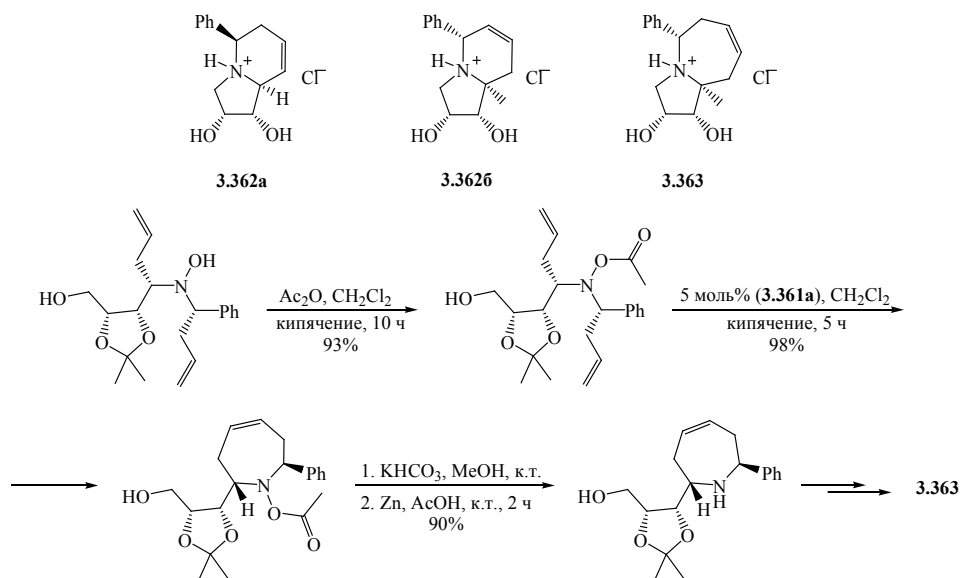
Наиболее широко изучаемыми способами циклизации неперелеченных аминов являются реакции, протекающие при участии катализаторов Груббса. В частности, рутениевые катализаторы (**3.361 а–в**) проявляют высокую активность в самых разнообразных химических процессах, обнаруживают низкую чувствительность к воздуху и влаге, могут храниться без разложения в течение нескольких недель, проявляют высокую толерантность по отношению к различным функциональным группам [287].



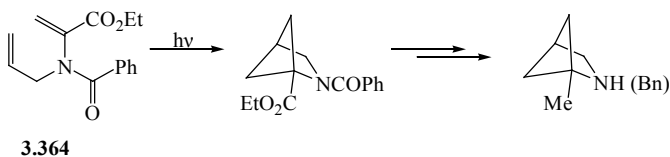
Примером реакций, включающих перераспределение алкилиденовых групп, является синтез многочисленных производных пирролина, тетрагидропиридина и других азотсодержащих гетероциклов [4; 288–292].



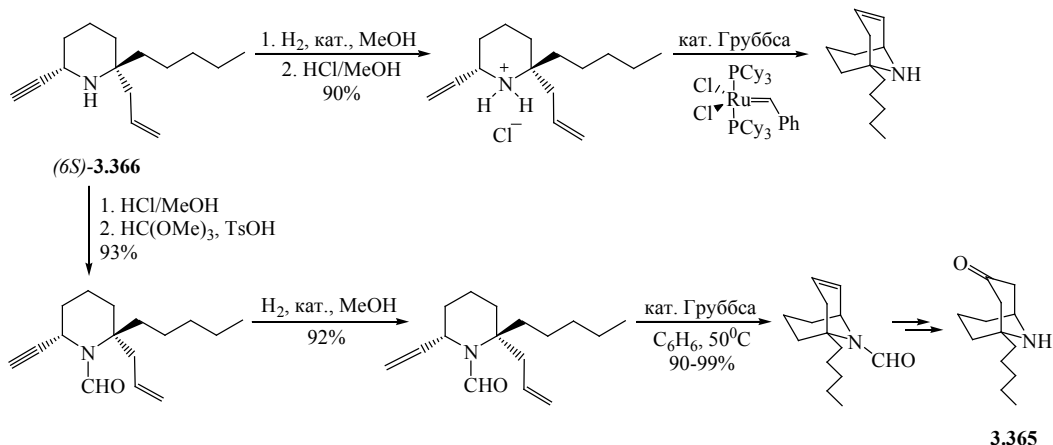
В [293] описано получение энантиооднородных функционализированных индолизидинов (**3.362 а, б**) и пирролоазепина (**3.363**) замыканием цикла *O*-ацилированных гидроксилминов. Схема синтеза последнего приведена ниже:



Описано также применение каталитических методов в синтезе каркасных аминов. И хотя циклизация этилового эфира *N*-бензоил-*N*-аллилдегидро-аланина (**3.364**) легко осуществима в условиях обычного фотолиза [294], синтез более сложных структур чаще всего нуждается в эффективном катализе [9].

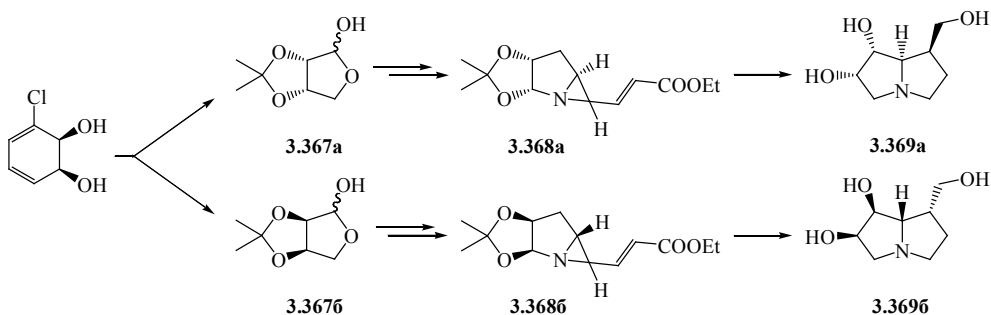


Полный энантиоселективный синтез алкалоида (–)-адалина (**3.365**) выполнен на основе этинилпиперидина (**3.366**) с участием катализаторов Груббса [256].

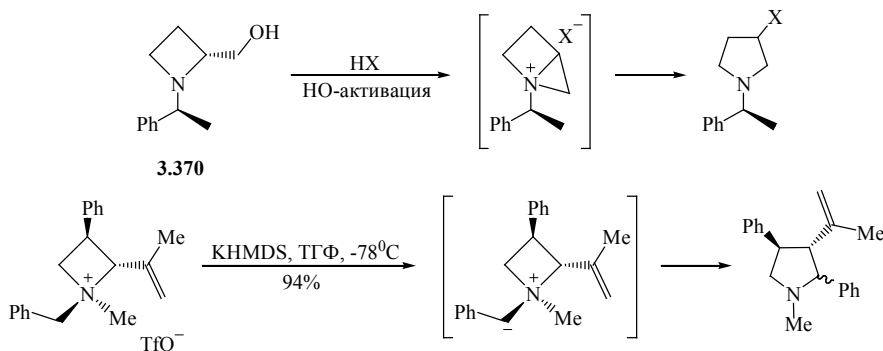


Известны отдельные примеры получения пятичленных насыщенных *N*-содержащих систем на основе трех-, четырех- и пятичленных циклов иной при-

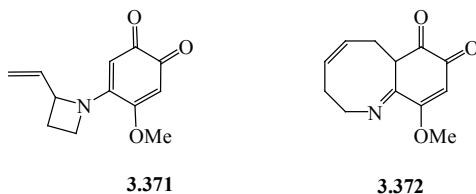
роды [5; 35; 36; 207; 295–297]. В работе [295] предложен путь синтеза алкалоида тригидроксигелиотридана на основе хлорбензола, подвергающегося энантиоселективному микробному окислению, приводящему к производным *L*- и *D*-эритрозы (**3.367 а, б**). Трансформацией полученных из них энантиомерных трициклических винилазиридинов (**3.368 а, б**) в результате термической перегруппировки получены пирролизидиновые алкалоиды (**3.369 а, б**).



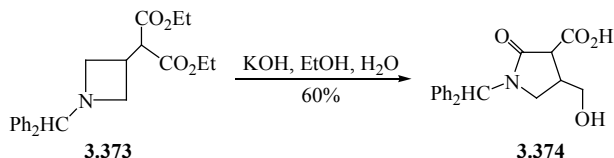
Некоторые пути расширения азетидинового цикла до пирролидинового представлены в обзоре [297]. Превращению способствует введение мезильного остатка в α -гидроксиметилазетидин (**3.370**) [298], появление внешнего нуклеофила, а также образование азетидиниевой соли [297].



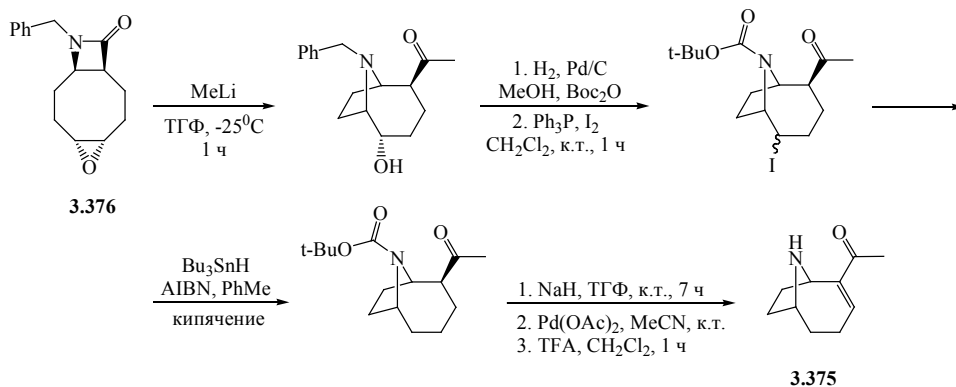
В работах [299; 300] показано, что α -винилазетидиновая система (**3.371**) претерпевает *аза*-Коуп-[3,3]-сигматропную перегруппировку, ведущую к азоцину (**3.372**).



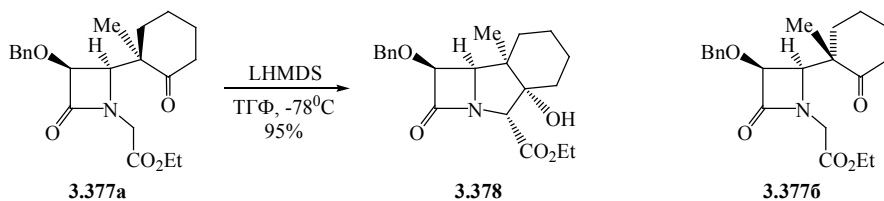
Расширением цикла азетидина (**3.373**) синтезирован пятичленный лактам (**3.374**) [301].



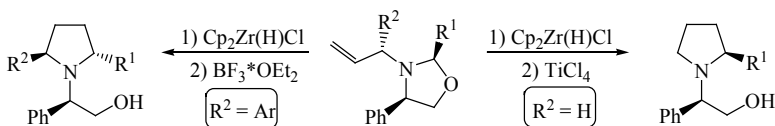
Рацемический анатоксин (**3.375**) получен П. Парсонсом [35] превращением эпоксида (**3.376**) с фрагментом азетидинона.



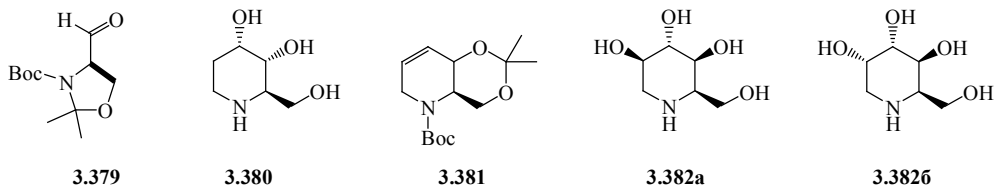
В [302] показано, что только один из стереоизомерных азетидинонов (**3.377 а, б**) подвергается дополнительной гетероциклизации с образованием трициклической системы (**3.378**), необходимой для конструирования антибактериального средства санфетрина.



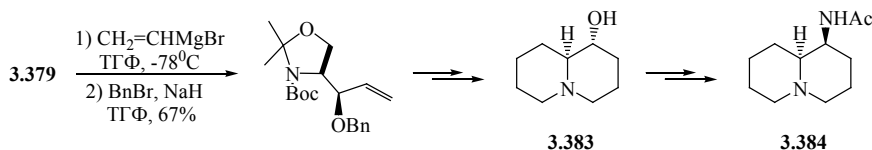
Новый диастереоселективный синтез пирролидинов из хиральных *N*-аллилоксазолидинов предложен в [296].



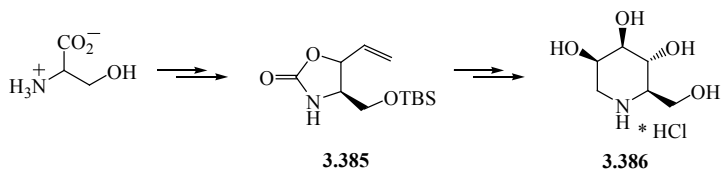
На основе *D*-формы альдегида Гарнера (**3.379**) получены 3-эпи-фагомин (**3.380**) и ключевой интермедиат (**3.381**) в синтезе алкалоидов 1-деоксианоимидина (**3.382 а**) и 1-деоксигуаноимидина (**3.382 б**) [2].



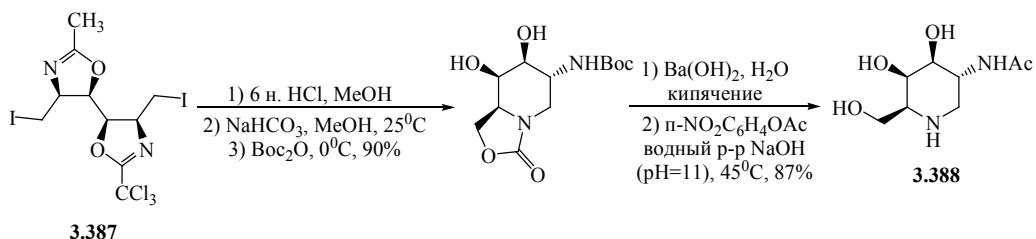
На основе того же оксазолидина (**3.379**) был получен 1-гидрокси-хинолизидин (**3.383**) и далее природный алкалоид (+)-эпихинамид (**3.384**) [303].



С промежуточным образованием оксазолидинона (**3.385**) синтезирован алкалоид 1-деоксиманноимидин (**3.386**) [304].

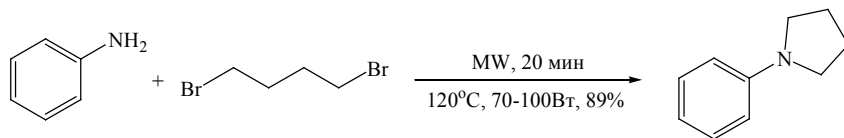


В работе [5] рассмотрены возможности превращения бис-оксазолина (**3.387**) в другие гетероциклические системы. В частности, показано, что образующаяся азапираноза (**3.388**) имеет *DL*-галакто-конфигурацию.



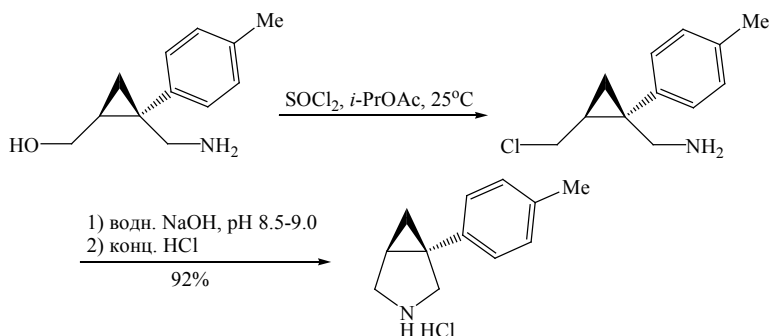
3.6. ИЗБРАННЫЕ МЕТОДИКИ СИНТЕЗА АЗАЦИКЛОАЛКАНОВ

Синтез азациклоалканов из дибромпроизводных [276]



1-Фенилпирролидин. Анилин (1.0 ммоль, 0.093 г), 1,4-дибромбутан (1.1 ммоль, 0.237 г) и поташ (1.1 ммоль, 0.162 г) в 2 мл дистиллированной воды помещали в герметично закрывающуюся ампулу на 10 мл с датчиком давления и магнитной мешалкой. Реакционный сосуд помещали в камеру для проведения синтезов в условиях микроволнового облучения и выдерживали при 120 ± 5 °С и мощности 70–100 Вт (давление 40–80 psi) на протяжении 20 мин. После завершения реакции органическую часть реакционной массы экстрагировали этилацетатом. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали продукт при помощи колоночной флеш-хроматографии (элюент гексан – этилацетат, 9 : 1). Выход 89 %.

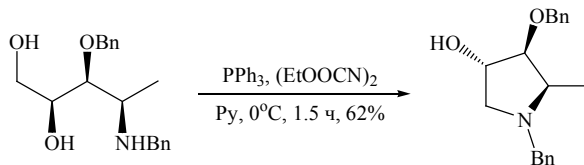
(1*R*,5*S*)-1-(4-метилфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан [(+)-Бицифадин] [58]



К раствору хлористого тионила (4.08 мл, 55.85 ммоль) в 50 мл изопропилацетата медленно добавляли при комнатной температуре раствор аминокспирта (8.89 г, 46.54 ммоль) в 50 мл изопропилацетата на протяжении 1 ч и перемешивали еще 2 ч. Далее на протяжении 1 ч медленно добавляли 5 н. гидроксид натрия (45 мл) так,

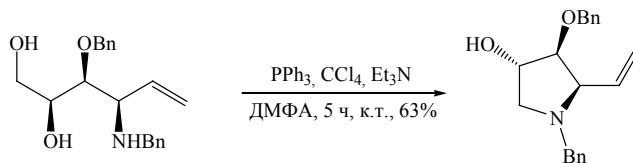
чтобы температура реакционной массы оставалась ниже 30 °С (активное охлаждение!). Двухфазную массу перемешивали при комнатной температуре 1 ч до стабильного pH (обычно около 8.5–9.0). Органический слой промывали водой (2 × 20 мл) и добавляли к нему конц. хлористоводородную кислоту (4 мл) так, чтобы температура реакционной массы оставалась ниже 30 °С. Получившуюся смесь концентрировали в вакууме до объема 50 мл. Осадок отфильтровывали и промывали изопропилацетатом (2 × 20 мл). Масса сухого продукта 9.0 г (92 %) (в виде гидрохлорида).

Синтез пирролидинов из 1,3-аминоспиртов циклизацией по Мицунобу [13]



(2R,3S,4S)-1-Бензил-3-(бензилокси)-4-гидрокси-2-метилпирролидин. Диэтилазодикарбоксилат (DEAD, 75 мкл, 58 мг, 0.48 ммоль) при 0 °С под азотом медленно добавляли к раствору аминотриола (126 мг, 0.4 ммоль) и трифенилфосфина (126 мг, 0.48 ммоль) в безводном пиридине (2.2 мл). Раствор перемешивали при 0 °С в течение 90 мин и выливали в 10 мл ледяной воды. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (4 × 30 мл) и упаривали объединенные органические слои в вакууме (20 мбар) до желтого масла. Неочищенный продукт растворяли в смеси диоксан – вода (1 : 1, 5 мл) и добавляли моногидрат гидроксида лития (168 мг, 4 ммоль) для разрушения бипrodukта диэтилгидразиндикарбоксилата. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 20 ч и экстрагировали диэтиловым эфиром (4 × 30 мл), объединенные органические слои высушивали сульфатом натрия и упаривали в вакууме до желтого масла. Продукт очищали при помощи колоночной флеш-хроматографии (силикагель, 12 г, размер колонки 20 × 80 мм, элюент петролейный эфир – диэтиловый эфир, 3 : 7). Выход продукта 74 мг (62 %), бесцветное маслообразное вещество.

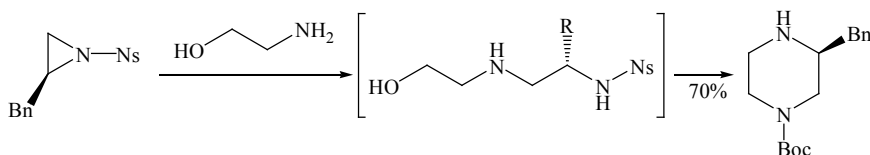
Синтез пирролидинов из 1,3-аминоспиртов циклизацией по Аппелю [13]



(2R,3S,4S)-1-Бензил-3-(бензилокси)-4-гидрокси-2-винилпирролидин

К раствору аминотриола (500 мг, 1.53 ммоль) в безводном ДМФА (5.3 мл) под азотом в темноте добавляли трифенилфосфин (797 мг, 3.05 ммоль), тетрахлорметан (294 мкл, 3.05 ммоль) и триэтиламин (413 мкл, 3.00 ммоль). Смесь перемешивали в темноте 5 ч при комнатной температуре, затем добавляли метанол (5 мл) и перемешивали еще 30 мин. Растворитель удаляли (20 мбар, 40 °С) и коричневый остаток очищали при помощи колоночной флеш-хроматографии (силикагель, 20 г, размер колонки 20 × 120 мм, элюент петролейный эфир – диэтиловый эфир, 3 : 7). Выход продукта 300 мг (63 %), желтое маслообразное вещество.

Синтез монозамещенных *N*-Вос-защищенных пиперазинов [248]



трет-Бутиловый эфир (3S)-3-бензилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

Азиридин (1.50 г, 4.7 ммоль, 1 экв.) добавляли одной порцией к раствору 2-амино-

этанола (4.32 г, 70.7 ммоль, 15 экв.) в сухом дихлорэтаноле (15 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали 30 мин и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 180 мл этилацетата и промывали водой (4 × 240 мл), высушивали сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Получившееся желтое маслообразное вещество растворяли в ацетонитриле (90 мл) и добавляли триэтиламин (1.30 мл, 9.4 ммоль, 2 экв.) и (Вос)₂О (1.13 г, 5.2 ммоль, 1.1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 180 мл этилацетата и промывали водой (240 мл), затем соевым раствором (240 мл), высушивали сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Получившееся желтое маслообразное вещество растворяли в сухом ТГФ (75 мл) и добавляли трифенилфосфин (1.85 г, 7.1 ммоль, 1.5 экв.) при комнатной температуре под азотом. Смесь перемешивали 5 мин и добавляли DIAD (1.37 мл, 7.1 ммоль, 1.5 экв.). Реакционную массу выдерживали 3.5 ч. После удаления растворителя в вакууме остаток растворяли в ацетонитриле (75 мл) и затем добавляли DBU (1.41 мл, 9.4 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали 15 мин и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 180 мл этилацетата и промывали 10 % карбонатом натрия (180 мл) и соевым раствором (180 мл), высушивали сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Продукт очищали при помощи колоночной флеш-хроматографии (размер колонки 60 × 200 мм, элюент дихлорметан – метанол от 400 : 10 до 200 : 10, далее смесью дихлорметан – метанол – аммиак от 200 : 10 : 1 до 150 : 10 : 1). Выход продукта 0.91 г (70 %), желтое маслообразное вещество.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ К РАЗДЕЛУ 3

1. *Afarinkia K.* Recent advances in the chemistry of azapyranose sugars / K. Afarinkia, A. Bahar // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2005. – Vol. 16, № 7. – P. 1239–1287.
2. Recent Advances in the Total Synthesis of Piperidine Azasugars / M. S. M. Pearson, M. Mathé-Allainmat, V. Fargeas, J. Lebreton // *Eur. J. Org. Chem.* – 2005. – № 11. – P. 2159–2191.
3. *Borges de Melo E.* α - and β -Glucosidase inhibitors: chemical structure and biological activity / E. Borges de Melo, G. A. da Silveira, I. Carvalho // *Tetrahedron*. – 2006. – Vol. 62, № 44. – P. 10277–10302.
4. *Chandrasekhar B.* Synthesis of 1,4-dideoxy-1,4-imino-derivatives of d-allitol, l-allitol and d-talitol: a stereo selective approach for azasugars / B. Chandrasekhar, A. Madhan, B. Venkateswara Rao // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63, № 36. – P. 8746–8751.
5. *Kang S. H.* Intramolecular cyclization of C2 symmetric and meso-iodo amino alcohols: A synthetic approach to azasugars / S. H. Kang, D. H. Ryu // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38, № 4. – P. 607–610.
6. Biomimetic Syntheses of Lamellarin and Lukianol-Type Alkaloids / C. Peschko, C. Winklhofer, A. Terpin, W. Steglich // *Synthesis*. – 2006. – № 18. – P. 3048–3057.
7. Selective Oxidation of a Keramaphidin B Model / J.-M. Gomez, L. Gil, C. Ferroud et al. // *J. Org. Chem.* – 2001. – Vol. 66, № 14. – P. 4898–4903.
8. *King A. G.* Review of the Defensive Chemistry of Coccinellids / A. G. King, J. Meinwald // *Chem. Rev.* – 1996. – Vol. 96, № 3. – P. 1105–1122.
9. *Itoh T.* Asymmetric Synthesis of (–)-Adaline / T. Itoh, N. Yamazaki, C. Kibayashi // *Org. Lett.* – 2002. – Vol. 4, № 15. – P. 2469–2472.
10. Stereoselective intramolecular haloamidation of N-protected 3-hydroxy-4-pentenylamines and 4-hydroxy-5-hexenylamines / Y. Tamaru, S. Kawamura, T. Bando et al. // *J. Org. Chem.* – 1988. – Vol. 53, № 23. – P. 5491–5501.
11. Looking glass inhibitors: synthesis of a potent naringinase inhibitor l-DIM [1,4-dideoxy-1,4-imino-l-mannitol], the enantiomer of DIM [1,4-dideoxy-1,4-imino-d-mannitol] a potent α -d-mannosidase inhibitor / A. E. Håkansson, J. van Ameijde, L. Guglielmini et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2007. – Vol. 18, № 2. – P. 282–289.

12. Hee-Seung L. Synthesis of Physiologically Potent β -Amino Alcohols / L. Hee-Seung, H. K. Sung // *Synlett*. – 2004. – № 10. – P. 1673–1685.
13. Stereoselective Synthesis and Biological Evaluation of Anisomycin and 2-Substituted Analogues / O. Schwardt, U. Veith, C. Gaspard, V. Jäger // *Synthesis*. – 1999. – Special Issue. – P. 1473–1490.
14. Dual M3 antagonists-PDE4 inhibitors. Part 2: Synthesis and SAR of 3-substituted azetidiny derivatives / L. Provins, B. Christophe, P. Danhaive et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17, № 11. – P. 3077–3080.
15. First dual M3 antagonists-PDE4 inhibitors: Synthesis and SAR of 4,6-diaminopyrimidine derivatives / L. Provins, B. Christophe, P. Danhaive et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16, № 7. – P. 1834–1839.
16. Design and synthesis of bioactive adamantane spiro heterocycles / N. Kolocouris, G. Zoidis, G. B. Foscolos et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17, № 15. – P. 4358–4362.
17. Discovery of amide and heteroaryl isosteres as carbamate replacements in a series of orally active γ -secretase inhibitors / M. D. McBriar, J. W. Clader, I. Chu et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 1. – P. 215–219.
18. Lautens M. An Expedient Enantioselective Route to Diaminotetralins: Application in the Preparation of Analgesic Compounds / M. Lautens, K. Fagnou, V. Zunic // *Org. Lett.* – 2002. – Vol. 4, № 20. – P. 3465–3468.
19. N,N-Dialkyl-4-[(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylidene)phenylmethyl]benzamides, potent, selective δ opioid agonists / J. R. Carson, S. J. Coats, E. E. Codd et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14, № 9. – P. 2109–2112.
20. Modulation of selective serotonin reuptake inhibitor and 5-HT1A antagonist activity in 8-aza-bicyclo[3.2.1]octane derivatives of 2,3-dihydro-1,4-benzodioxane / A. M. Gilbert, G. P. Stack, R. Nilakantan et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14, № 2. – P. 515–518.
21. Пат. 84306 Україна, МПК C07D 211/16, C07D 295/185, A61K 31/4453, A61P 29/00 / ендо-3-(2,2,6,6-Тетраметил-1-піперидилкарбоніл)біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-карбонова кислота, яка виявляє анальгетичну, транквілізуючу та протисудомну дію / Кас'ян Л. І., Зленко О. Т., Мамчур В. Й., Пальчиков В. О., Кас'ян А. О., Тарабара І. М., Хоменко Ю. С. // № а 2006 06446. Заявл. 09.06.2006; Опубл. 10.10.2008; Бюл. № 19. – 4 с.
22. N-Alkyl-4-[(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylidene)phenylmethyl]benzamides, μ and δ opioid agonists: a μ address / J. R. Carson, S. J. Coats, E. E. Codd et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14, № 9. – P. 2113–2116.
23. Аминолиз эндикового ангидрида аминами с гетероциклическими фрагментами / Л. И. Касьян, О. В. Крищик, В. А. Красовский и др. // *Вопр. химии и хим. технологии*. – 2004. – № 2. – С. 35–40.
24. Пат. 20677 У Україна, МПК C07C 13/00, C07C 311/16 / ендо-3-(2,2,6,6-Тетраметил-1-піперидилкарбоніл)біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-карбонова кислота, яка виявляє анальгетичну, транквілізуючу та протисудомну дію / Кас'ян Л. І., Зленко О. Т., Мамчур В. Й., Пальчиков В. О., Кас'ян А. О., Тарабара І. М., Хоменко Ю. С. // № u 2006 06454. Заявл. 09.06.2006; Опубл. 15.02.2007; Бюл. № 2. – 4 с.
25. Amidoacids with neurotropic activity / H. T. Zlenko, L. I. Kasyan, V. A. Palchikov, I. N. Tarabara // *Abstr. 5th International Symposium on Pharmaceutical Chemistry*. – Istanbul, Turkey. – 2007 // *Turkish J. Pharm. Sci.* – 2007. – Special Issue. – P. 120.
26. Antinociceptive effects of the selective non-peptidic δ -opioid receptor agonist TAN-67 in diabetic mice / J. Kamei, A. Saitoh, M. Ohsawa et al. // *Eur. J. Pharm.* – 1995. – Vol. 276, № 1-2. – P. 131–135.
27. Epibatidine: a novel (chloropyridyl)azabicycloheptane with potent analgesic activity from an Ecuadorian poison frog / T. F. Spande, H. M. Garraffo, M. W. Edwards et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1992. – Vol. 114, № 9. – P. 3475–3478.
28. Synthesis and Biological Evaluation at Nicotinic Acetylcholine Receptors of N-Arylalkyl- and N-Aryl-7-Azabicyclo[2.2.1]heptanes / J. Cheng, C. Zhang, E. D. Stevens et al. // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45, № 14. – P. 3041–3047.
29. Chen Z. Chemistry of 7-Azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dienes, 7-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-enes, and 7-Azabicyclo[2.2.1]heptanes / Z. Chen, M. L. Trudell // *Chem. Rev.* – 1996. – Vol. 96, № 3. – P. 1179–1194.

30. 6-Chloropyridazin-3-yl Derivatives Active as Nicotinic Agents: Synthesis, Binding, and Modeling Studies / L. Toma, P. Quadrelli, W. H. Bunnelle et al. // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45, № 18. – P. 4011–4017.
31. Амины с каркасными фрагментами и их производные / Л. И. Касьян, А. О. Касьян, С. И. Оковитый, И. Н. Тарабара // Днепропетровск : Изд-во Днепропетр. нац. ун-та, 2009. – 652 с.
32. Эпибатидин и проблема неопиоидных анальгетиков / Г. А. Толстиков, В. М. Дембицкий, Т. Г. Толстикова, Э. Э. Шульц // *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов* (под ред. В. Г. Карцева). – М. : IBS Press, 2003. – Т. 1. – С. 418–449.
33. Synthetic Approaches to Enantiomerically Pure 8-Azabicyclo[3.2.1]octane Derivatives / G. P. Pollini, S. Benetti, C. De Risi, V. Zanirato // *Chem. Rev.* – 2006. – Vol. 106, № 6. – P. 2434–2454.
34. Novak I. Electronic structure effects of amide group: Vince lactam / I. Novak, B. Kovač // *Spectr. Acta A: Mol. and Biomol. Spectr.* – 2005. – Vol. 61, № 5. – P. 1007–1009.
35. Tandem reactions of anions: A short and efficient route to (±)-anatoxin-a / P. J. Parsons, N. P. Camp, J. M. Underwood, D. M. Harvey // *Tetrahedron.* – 1996. – Vol. 52, № 35. – P. 11637–11642.
36. Hemming K. The synthesis of azabicyclo[4.2.1]nonenes by the addition of a cyclopropenone to 4-vinyl substituted 1-azetines – isomers of the homotropene nucleus / K. Hemming, P. A. O’Gorman, M. I. Page // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 4. – P. 425–428.
37. Synthesis of (±)-Epibatidine and Its Analogues / D. Bai, R. Xu, G. Chu, X. Zhu // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 61, № 14. – P. 4600–4606.
38. Synthesis and radiosynthesis of [¹⁸F]FPhEP, a novel α4β2-selective, epibatidine-based antagonist for PET imaging of nicotinic acetylcholine receptors / G. Roger, W. Saba, H. Valette et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14, № 11. – P. 3848–3858.
39. The synthesis of (+)- and (–)-epibatidine / S. R. Fletcher, R. Baker, M. S. Chambers et al. // *Chem. Commun.* – 1993. – № 15. – P. 1216–1218.
40. Tandem aza-Michael additions under high pressure: a shortcut to the azanorbornyl skeleton / A. Y. Rulev, N. Yenil, A. Pesquet et al. // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62, № 23. – P. 5411–5416.
41. Kasyan A. Regiochemistry of the reductive Heck coupling of 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene. Synthesis of epibatidine analogues / A. Kasyan, C. Wagner, E. M. Maier // *Tetrahedron.* – 1998. – Vol. 54, № 28. – P. 8047–8054.
42. Морозов И. С. Актопротекторные и адаптогенные свойства производных адамантана (обзор) / И. С. Морозов, И. А. Иванова, Т. А. Лукичева // *Хим.-фарм. журн.* – 2001. – Т. 35, вып. 5. – С. 3–6.
43. Швайка Ол. Основи синтезу лікарських речовин / Ол. Швайка. – Донецьк : Східний видавничий дім, 2002. – 304 с.
44. Kelley B. T. Ring Opening of a Trisubstituted Aziridine With Amines: Regio- and Stereoselective Formation of Substituted 1,2-Diamines / B. T. Kelley, M. M. Joulli // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, № 19. – P. 4244–4247.
45. Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдерфилда. – М., 1953. – Т. 1. – С. 311–479.
46. Chiral o-Methoxyaryldiazaphosphonamides – A New Class of Efficient Lewis Bases in the Catalytic Asymmetric Ring Opening of Cyclooctene Oxide with Silicon Tetrachloride / S. Reymond, O. Legrand, J. M. Brunel, G. Buono // *Eur. J. Org. Chem.* – 2001. – № 15. – P. 2819–2823.
47. Couty F. Synthesis of Chiral Non Racemic Azetidines / F. Couty, G. Evano, D. Prim // *Mini-Rev. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 1, № 2. – P. 133–148.
48. Krause N. Recent Advances in Catalytic Enantioselective Michael Additions / N. Krause, A. Hoffmann-Röder // *Synthesis.* – 2001. – № 2. – P. 171–196.
49. de Vries A. H. M. Enantioselective conjugate addition of diethylzinc to chalcone catalyzed by Co(acac)₂ and chiral amino alcohols / A. H. M. de Vries, B. L. Feringa // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1997. – Vol. 8, № 9. – P. 1377–1378.
50. Highly efficient catalytic asymmetric acylation of meso-1,2-diols with benzoyl chloride in the presence of a chiral diamine combined with Et₃N / T. Oriyama, K. Imai, T. Sano, T. Hosoya // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, № 21. – P. 3529–3532.
51. Asymmetric acylation of meso-diols with benzoyl halide in the presence of a chiral diamine / T. Oriyama, K. Imai, T. Hosoya, T. Sano // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, № 5-6. – P. 397–400.

52. First asymmetric desymmetrisation of a centrosymmetric molecule: CBS reduction of a 2-pyridone [4+4]-photodimer derivative / A. C. Spivey, B. I. Andrews, A. D. Brown, C. S. Frampton // *Chem. Commun.* – 1999. – № 24. – P. 2523–2524.
53. Catalytic Epoxidation of Alkenes with Oxone / S. E. Denmark, D. C. Forbes, D. S. Hays et al. // *J. Org. Chem.* – 1995. – Vol. 60, № 5. – P. 1391–1407.
54. Modification of Regioselectivity in Cycloadditions to C70 under Microwave Irradiation / F. Langa, P. de la Cruz, A. de la Hoz et al. // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 8. – P. 2499–2507.
55. Cycloaddition Of Dibenzoxazepinium Ylides To C60 Fullerene / A. S. Konev, P. P. Petrovskii, S. I. Selivanov et al. // International Conference “Main Trends of Chemistry at the Beginning of XXI Century”, 21–24 April, 2009: abstracts. – S.-Petersburg, 2009. – P. 384.
56. Dibenzoxazepinium Ylides: Facile Access and 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions / A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov, P. P. Petrovskii et al. // *Org. Lett.* – 2009. – Vol. 11, № 4. – P. 979–982.
57. Synthesis and Water Solubility of Novel Fullerene Bisadduct Derivatives / S. Bosi, L. Feruglio, D. Milic, M. Prato // *Eur. J. Org. Chem.* – 2003. – № 24. – P. 4741–4747.
58. Chlorination/Cyclodehydration of Amino Alcohols with SOCl_2 : An Old Reaction Revisited / F. Xu, B. Simmons, A. R. Reamer et al. // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73, № 1. – P. 312–315.
59. *De Figueiredo R. M.* N,N' -Carbonyldiimidazole-Mediated Cyclization of Amino Alcohols to Substituted Azetidines and Other N-Heterocycles / R. M. de Figueiredo, R. Fröhlich, M. Christmann // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71, № 11. – P. 4147–4154.
60. *Pulz R.* New Polyhydroxylated Pyrrolidines Derived from Enantiopure 3,6-Dihydro-2H-1,2-oxazines / R. Pulz, A. Al-Harrasi, H.-U. Reissig // *Org. Lett.* – 2002. – Vol. 4, № 14. – P. 2353–2355.
61. Diastereoselective Synthesis of Piperidine Imino Sugars Using Aldol Additions of Metalated Bislactim Ethers to Threose and Erythrose Acetonides / M. Ruiz, T. M. Ruanova, O. Blanco et al. // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73, № 6. – P. 2240–2255.
62. *Back T. G.* Stereospecific Rearrangements during the Synthesis of Pyrrolidines and Related Heterocycles from Cyclizations of Amino Alcohols with Vinyl Sulfones / T. G. Back, M. Parvez, H. Zhai // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, № 24. – P. 9389–9393.
63. Stereocontrolled Synthesis of Trisubstituted Cyclopropanes: Expedient, Atom-Economical, Asymmetric Syntheses of (+)-Bicifadine and DOV21947 / F. Xu, J. A. Murry, B. Simmons et al. // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8, № 17. – P. 3885–3888.
64. *Shaitanova E. N.* A new synthetic route to 3-polyfluoroalkyl-containing pyrroles / E. N. Shaitanova, I. I. Gerus, V. P. Kukhar // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 7. – P. 1184–1187.
65. *Ohmiya H.* Protecting-Group-Free Route to Hydroxylated Pyrrolidine and Piperidine Derivatives through Cu(I)-Catalyzed Intramolecular Hydroamination of Alkenes / H. Ohmiya, M. Yoshida, M. Sawamura // *Synlett.* – 2010. – № 14. – P. 2136–2140.
66. *Zalan Z.* Chemistry of Hydrazinoalcohols and their Heterocyclic Derivatives. Part 1. Synthesis of Hydrazinoalcohols / Z. Zalan, L. Lazar, F. Fulop // *Curr. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 9, № 4. – P. 357–376.
67. Hydroxylated α -Vinylpyrrolidines from Sugar-Derived 2,5-Dihydrofurans. Synthesis of (1S,2S,8aR)-1,2-Dihydroxyindolizidine by Ring Closing Olefin Metathesis / C. Paolucci, L. Musiani, F. Venurelli, A. Fava // *Synthesis.* – 1997. – № 12. – P. 1415–1419.
68. A simple and convenient synthesis of substituted furans and pyrroles by CuCl_2 -catalyzed heterocyclodehydration of 3-yne-1,2-diols and N-Boc- or N-tosyl-1-amino-3-yn-2-ols / B. Gabriele, P. Plastina, M. V. Vetere et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 27. – P. 3565–3567.
69. An Extremely Facile Synthesis of Furans, Pyrroles, and Thiophenes by the Dehydrative Cyclization of Propargyl Alcohols / A. Aponick, C.-Y. Li, J. Malinge, F. M. Emerson // *Org. Lett.* – 2009. – Vol. 11, № 20. – P. 4624–4627.
70. *Egi M.* Cationic Gold(I)-Mediated Intramolecular Cyclization of 3-Alkyne-1,2-diols and 1-Amino-3-alkyn-2-ols: A Practical Route to Furans and Pyrroles / M. Egi, K. Azechi, S. Akai // *Org. Lett.* – 2009. – Vol. 11, № 21. – P. 5002–5005.
71. Ring-opening reactions of iminosugar-derived aziridines: application to the general synthesis of α -1-C-substituted derivatives of fagomine / J.-Y. Goujon, D. Gueyrac, P. Compain et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2003. – Vol. 14, № 14. – P. 1969–1972.
72. *Pu X.* Asymmetric Total Synthesis of (–)-Alkaloid 223A and Its 6-Epimer / X. Pu, D. Ma // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, № 11. – P. 4400–4405.

73. Asymmetric synthesis of fagomine / H. Yokoyama, H. Ejiri, M. Miyazawa et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2007. – Vol. 18, № 7. – P. 852–856.
74. Use of the N-tosyl-activated aziridine 1,2-dideoxy-1,2-iminomannitol as a synthon for 1-deoxymannojirimycin analogues / G. J. Joly, K. Peeters, H. Mao et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – Vol. 41, № 13. – P. 2223–2226.
75. *Kazmaier U.* A Short Synthesis of Polyhydroxylated Piperidines by Aldol Reaction of Chelated Amino Acid Ester Enolates / U. Kazmaier, R. Grandel // *Eur. J. Org. Chem.* – 1998. – № 9. – P. 1833–1840.
76. *Chen Y.* Total Asymmetric Syntheses of 1,5-Dideoxy-1,5-imino-octitols and 1,2,6,7,8-Pentahydroxyindolizidines / Y. Chen, P. Vogel // *J. Org. Chem.* – 1994. – Vol. 59, № 9. – P. 2487–2496.
77. *Chen Y.* Total syntheses of 1,5-dideoxy-1,5-imino-D-erythro-L-allo-octitol and (1S,2R,6R,7R,8S,8aS)-pentahydroxyindolizidine / Y. Chen, P. Vogel // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – Vol. 33, № 34. – P. 4917–4920.
78. Efficient total syntheses of (1R,2R,3R,9R,9aR)-1,2,3,9-tetrahydroxyquinolizidine and its enantiomer / G. Rassu, G. Casiraghi, L. Pinna et al. // *Tetrahedron*. – 1993. – Vol. 49, № 30. – P. 6627–6636.
79. *Stoilova V.* A Convenient One-Flask Synthesis of 1-Methylazetidines from 3-Aminoalkanols, Triphenylphosphine, and Carbon Tetrachloride / V. Stoilova, L. S. Trifonov, A. S. Orahovats // *Synthesis*. – 1979. – № 2. – P. 105–106.
80. *Harris J. M.* A Flexible Approach toward Trisubstituted Piperidines and Indolizidines: Synthesis of 6-epi-Indolizidine 223A / J. M. Harris, A. Padwa // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, № 11. – P. 4371–4381.
81. A New Access to Polyhydroxylated Pyrrolidines from Epoxyaldehydes / T. Ayad, Y. Génisson, M. Baltas, L. Gorrichon // *Synlett*. – 2001. – № 6. – P. 866–868.
82. *Cherian S. K.* Enantioselective synthesis of (+)-L-733,060 / S. K. Cherian, P. Kumar // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2007. – Vol. 18, № 8. – P. 982–987.
83. *Kang S. H.* Total syntheses of (+)-castanospermine and (+)-6-epicastanospermine / S. H. Kang, J. S. Kim // *Chem. Commun.* – 1998. – № 13. – P. 1353–1354.
84. *Münch A.* A Mannich-Cyclization Approach for the Asymmetric Synthesis of Saturated N-Heterocycles / A. Münch, B. Wendt, M. Christmann // *Synlett*. – 2004. – № 15. – P. 2751–2755.
85. *Pandey S. K.* Enantioselective synthesis of (2R,3R)- and (2S,3S)- β -hydroxyornithine / S. K. Pandey, P. Kumar // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 25. – P. 4167–4169.
86. New Modes for the Osmium-Catalyzed Oxidative Cyclization / T. J. Donohoe, P. J. Lindsay-Scott, J. S. Parker, C. K. A. Callens // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, № 5. – P. 1060–1063.
87. Halocyclization and Palladium(II)-Catalyzed Amidocarbonylation of Unsaturated Aminopolypols. Synthesis of 1,4-Iminoglycitols as Potential Glycosidase Inhibitors / W. Hümmer, E. Dubois, T. Gracza, V. Jäger // *Synthesis*. – 1997. – № 6. – P. 634–642.
88. An Aza Analogue of iso-Levogluconenone: Synthesis and Application of a New Building Block for Imino Sugars / J. Ostrowski, H.-J. Altenbach, R. Wischnat, D. J. Brauer // *Eur. J. Org. Chem.* – 2003. – № 6. – P. 1104–1110.
89. *Kennedy A.* Methods for the synthesis of polyhydroxylated piperidines by diastereoselective dihydroxylation: Exploitation in the two-directional synthesis of aza-C-linked disaccharide derivatives / A. Kennedy, A. Nelson, A. Perry // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 1, № 2.
90. *Ciufolini M. A.* The aza-achmatowicz rearrangement: A route to useful building blocks for N-containing structures / M. A. Ciufolini, C. Y. Wood // *Tetrahedron Lett.* – 1986. – Vol. 27, № 42. – P. 5085–5088.
91. *Freitag D.* A synthesis of novel N-sulfonylated β -amino acids / D. Freitag, P. Metx // *Tetrahedron*. – 2006. – Vol. 62, № 8. – P. 1799–1805.
92. *Fujita K.* Oxidative Cyclization of Amino Alcohols Catalyzed by a Cp*Ir Complex. Synthesis of Indoles, 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines, and 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzazepine / K. Fujita, K. Yamamoto, R. Yamaguchi // *Org. Lett.* – 2002. – Vol. 4, № 16. – P. 2691–2694.
93. *Andrés J. M.* Diastereoselective syntheses of 2-amino propargyl alcohols. Chiral building blocks for enantiopure amino γ -lactones and 5-hydroxy-piperidinone derivatives / J. M. Andrés, R. Pedrosa, A. Pérez-Encabo // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 30. – P. 5317–5320.
94. *Kandula S. R. V.* An asymmetric aminohydroxylation route to cis-2,6-disubstituted piperidine-3-ol: application to the synthesis of (–)-deoxocassine / S. R. V. Kandula, P. Kumar // *Tetrahedron*. – 2006. – Vol. 62, № 42. – P. 9942–9948.

95. Robina I. Synthesis of Aza-C-disaccharides (Dideoxyimino-alditols C-Linked to Monosaccharides) and Analogues / I. Robina, P. Vogel // *Synthesis*. – 2005. – № 5. – P. 675–702.
96. An efficient stereoselective synthesis of (+)-deoxoprosopphylline / I. S. Kim, C. B. Ryu, Q. R. Li et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 36. – P. 6258–6261.
97. Hashimoto H. Synthesis of a New Fucosidase Inhibitor, 1,5-Dideoxy-1,5-imino-L-talitol, via Cyanotrimethylsilanolysis of a β -D-Ribofuranoside and Its Inhibitory Activities / H. Hashimoto, M. Hayakawa // *Chem. Lett.* – 1989. – Vol. 18, № 10. – P. 1881–1884.
98. Synthesis of 1-deoxy-L-gulonojirimycin (L-guloDNJ) and 1-deoxy-D-talonojirimycin (D-taloDNJ) / C. C. Joseph, H. Regeling, B. Zwanenburg, G. J. F. Chittenden // *Carbohydr. Res.* – 2002. – Vol. 337, № 12. – P. 1083–1087.
99. Reddy M. S. A new asymmetric synthetic route to substituted piperidines / M. S. Reddy, M. Narendar, R. K. Rao // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63, № 2. – P. 331–336.
100. Lindsay K. B. Diastereoselective Synthesis of Polyfunctional-Pyrrolidines via Vinyl Epoxide Aminolysis/Ring-Closing Metathesis: Synthesis of Chiral 2,5-Dihydropyrroles and (1R,2S,7R,7aR)-1,2,7-Trihydroxypyrrolizidine / K. B. Lindsay, M. Tang, S. G. Pyne // *Synlett*. – 2002. – № 5. – P. 731–734.
101. Ayad T. Asymmetric syntheses of (–)-lentiginosine and an original pyrrolizidinic analogue thereof from a versatile epoxyamine intermediate / T. Ayad, Y. Jenisson, M. Baltas // *Org. Biomol. Chem.* – 2005. – Vol. 3, № 14. – P. 2626–2631.
102. An Enantioselective Entry to cis-Perhydroisoquinolines / M. Amat, M. Pérez, A. T. Minaglia et al. // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 17. – P. 3653–3656.
103. Ruthenium-catalysed oxidative cyclisation of 2-aminobenzyl alcohol with ketones: modified Friedlaender quinoline synthesis / C. S. Cho, B. T. Kim, T.-J. Kim, S. C. Shim // *Chem. Commun.* – 2001. – № 24. – P. 2576–2577.
104. Cho C. S. A copper(II)-catalyzed protocol for modified Friedländer quinoline synthesis / C. S. Cho, W. X. Ren, S. C. Shim // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 38. – P. 6781–6785.
105. Ishitani H. Catalytic asymmetric aza Diels-Alder reactions using a chiral lanthanide Lewis acid. Enantioselective synthesis of tetrahydroquinoline derivatives using a catalytic amount of a chiral source / H. Ishitani, S. Kobayashi // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37, № 41. – P. 7357–7360.
106. Lanthanide Chloride Catalyzed Imino Diels-Alder Reaction. One-Pot Synthesis of Pyrano[3,2-c]- and Furo[3,2-c]quinolines / Y. Ma, C. Qian, M. Xie, J. Sun // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64, № 17. – P. 6462–6467.
107. Stereoselective synthesis of octahydro-3bH-[1,3]dioxolo[4",5":4',5']furo[2',3':5,6]-pyrano[4,3-b]quinolines via intramolecular hetero-Diels-Alder reactions catalyzed by bismuth(III) chloride / G. Sabitha, E. V. Reddy, J. S. Yadav et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43, № 22. – P. 4029–4032.
108. Powell D. A. Lanthanide(III)-catalyzed multi-component aza-Diels-Alder reaction of aliphatic N-aryaldimines with cyclopentadiene / D. A. Powell, R. A. Batey // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44, № 41. – P. 7569–7573.
109. Xing X. Acid-mediated three-component aza-Diels-Alder reactions of 2-aminophenols under controlled microwave heating for synthesis of highly functionalized tetrahydroquinolines. Part 9: Chemistry of aminophenols / X. Xing, J. Wu, W.-M. Dai // *Tetrahedron*. – 2006. – Vol. 62, № 48. – P. 11200–11206.
110. Химия пяти-, шестичленных N-, O-содержащих гетероциклов / Под ред. А. П. Кривенько // Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1997. – 268 с.
111. Восстановительное аминирование в синтезе азаетероциклов. Пособие для студентов химического факультета / Под ред. А. П. Кривенько, Т. Г. Николаева // Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1991. – 80 с.
112. Голиков А. Г. Методы стереонаправленного синтеза моноциклических и аннелированных N-гидроксикалпиперидинов / А. Г. Голиков, А. П. Кривенько, П. В. Решетов // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов (под ред. В. Г. Карцева). – М. : IBS Press, 2003. – Т. 1. – С. 65–78.
113. The facile synthesis of N-substituted piperidines from glutaraldehyde using carbonylhydridoferrate as a reducing agent / Y. Watanabe, S. C. Shim, T. Mitsudo et al. // *Chem. Lett.* – 1975. – Vol. 4, № 9. – P. 995–996.

114. Efficient synthesis of pyrroles and 4,5,6,7-tetrahydroindoles via palladium-catalyzed oxidation of hydroxy-enamines / Y. Aoyagi, T. Mizusaki, M. Shishikura et al. // *Tetrahedron*. – 2006. – Vol. 62, № 36. – P. 8533–8538.
115. New and General Nitrogen Heterocycle Synthesis: Use of Heteropoly Acids as a Heterogeneous Recyclable Catalyst / R. Hekmatshoar, S. Sadjadi, S. Sadjadi et al. // *Synth. Commun.* – 2010. – Vol. 40, № 11. – P. 1708–1716.
116. Глушков В. А. 3-Бензазепины / В. А. Глушков // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов (под ред. В. Г. Карцева). – М.: IBS Press, 2003. – Т. 1. – С. 44–64.
117. Synthesis of R-[N-methyl-¹³C]SKF 82957 from [¹³C]methyl iodide and [¹³C]methyl triflate / J. N. Da Silva, T. E. Burrow, A. A. Wilson, S. Houle // *J. Labelled Comp. Rad.* – 2001. – Vol. 43, № 7. – P. 701–710.
118. (±)-7-Chloro-8-hydroxy-1-(4'-[¹²⁵I]iodophenyl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine: a potential CNS D-1 dopamine receptor imaging agent / S. Chumpradit, H. F. Kung, J. Billings et al. // *J. Med. Chem.* – 1989. – Vol. 32, № 7. – P. 1431–1435.
119. A Flexible Route Towards Five-Membered Ring Imino Sugars and Their Novel 2-Deoxy-2-fluoro Analogues / T. Ayad, Y. Génisson, S. Broussy et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2003. – № 15. – P. 2903–2910.
120. Asymmetric synthesis of (+)-1-deoxynojirimycin and (+)-castanospermine / P. Somfai, P. Marchand, S. Torsell, U. M. Lindström // *Tetrahedron*. – 2003. – Vol. 59, № 8. – P. 1293–1299.
121. The Synthesis of Chiral Polyhydroxylated Pyrrolidines Using a Reverse-Cope Cyclisation / I. A. O'Neil, E. Cleator, N. Hone et al. // *Synlett*. – 2000. – № 10. – P. 1408–1409.
122. Касьян Л. И. Азациклоалканы на основе эпоксидов и азиридинов / Л. И. Касьян, В. А. Пальчиков, Я. С. Бондаренко // *Журн. орган. химии*. – 2011. – Т. 47, вып. 11. – С. 1585–1622.
123. Iminyl, amidyl, and carbamyl radicals from O-benzoyl oximes and O-benzoyl hydroxamic acid derivatives / J. Boivin, A.-C. Callier-Dublanche, B. Quiclet-Sire et al. // *Tetrahedron*. – 1995. – Vol. 51, № 23. – P. 6517–6528.
124. Ates A. Efficient Intramolecular Hydroamination of Unactivated Alkenes Catalysed by Butyllithium / A. Ates, C. Quinet // *Eur. J. Org. Chem.* – 2003. – № 9. – P. 1623–1626.
125. A short synthesis of 3,6-disubstituted N-2-thienyl/aryl-indoles / H. B. Borate, S. P. Sawargave, S. R. Maujan, P. Sangmeshwer // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, № 47. – P. 6562–6566.
126. A one-pot synthesis of 3-methyl-5-aryl-4H-pyrrolo[2,3-d]-isoxazoles / E. Rajanarendar, G. Mohan, P. Ramesh, D. Karunakar // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 28. – P. 4957–4959.
127. Lindström U. M. Asymmetric synthesis of (+)-1-deoxynojirimycin / U. M. Lindström, P. Somfai // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, № 39. – P. 7173–7176.
128. Stereoselective Synthesis of Pyrrolidin-3-ols from Homoallylamines / M. Medjahdi, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, M. Yus // *Heterocycles*. – 2008. – Vol. 76, № 1. – P. 569–581.
129. Stereoselective Synthesis of Azetidines and Pyrrolidines from N-tert-Butylsulfonyl(2-aminoalkyl)oxiranes / M. Medjahdi, J. C. Gonzalez-Gomez, F. Foubelo, M. Yus // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74, № 20. – P. 7859–7865.
130. A New Method for the Synthesis of Pyrrolo[1,2-a]quinolines Based on Boron Trifluoride-Mediated Cyclization of 1-(2-Oxiranylphenyl)pyrroles / K. Kobayashi, A. Takanohashi, Y. Himei et al. // *Heterocycles*. – 2007. – Vol. 71, № 12. – P. 2717–2720.
131. Efficient and Highly Selective Synthesis of Enantiopure cis- or trans-3,4-Disubstituted 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines / J. M. Concellon, P. Tuyá, V. del Solar et al. // *Org. Lett.* – 2009. – Vol. 11, № 16. – P. 3750–3753.
132. Reddy P. G. Epoxide-Initiated Electrophilic Cyclization of Azides: A Novel Route for the Stereoselective Construction of Azabicyclic Ring Systems and Total Synthesis of (±)-Indolizidine 167B and 209D / P. G. Reddy, B. Varghese, S. Baskaran // *Org. Lett.* – 2003. – Vol. 5, № 4. – P. 583–585.
133. Synthesis of a Series of Structural Analogues of the Cinchona Alkaloids / K. Furukawa, M. Katsukawa, M. Nuruzzaman, Y. Kobayashi // *Heterocycles*. – 2007. – Vol. 74, № 1. – P. 159–166.
134. Synthesis of a Val-Pro Diaminodiol Dipeptide Isostere by Epoxyamine Cyclization / F. Benedetti, F. Berti, F. Dinon et al. // *Org. Lett.* – 2004. – Vol. 6, № 6. – P. 1017–1019.
135. Synthetic study of polyoxypeptin: stereoselective synthesis of (2S,3R)-3-hydroxy-3-methylproline / Y. Noguchi, H. Uchiro, T. Yamada, S. Kobayashi // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol. 42, № 31. – P. 5253–5256.

136. Synthetic Studies Directed toward Kaitocephalin: A Highly Stereocontrolled Route to the Right-Hand Pyrrolidine Core / K. Takahashi, N. Haraguchi, J. Ishihara, S. Hatakeyama // *Synlett.* – 2008. – № 5. – P. 671–674.
137. Pearson W. H. A synthesis of (+)-7-Epiaustraline and (–)-7-Epialexine / W. H. Pearson, J. V. Hines // *Tetrahedron Lett.* – 1991. – Vol. 32, № 40. – P. 5513–5516.
138. Alexines from heptonolactones / S. Choi, I. Bruce, A. J. Fairbanks et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1991. – Vol. 32, № 40. – P. 5517–5520.
139. Mulzer J. Practical Asymmetric Synthesis of Hastanecine and Dihydroxyheliotridane by a Claisen Rearrangement/Amine-Epoxy-Opening Sequence / J. Mulzer, M. Scharp // *Synthesis.* – 1993. – № 6. – P. 615–622.
140. Hodgson D. M. A new and enantioselective indolizidine synthesis by meso-epoxide α -deprotonation–transannular N–C insertion / D. M. Hodgson, L. A. Robinson // *Chem. Commun.* – 1999. – № 4. – P. 309–310.
141. St-Cyr D. J. α -Amino- β -hydroxy- γ -lactam for Constraining Peptide Ser and Thr Residue Conformation / D. J. St-Cyr, A. G. Jamieson, W. D. Lubell // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, № 8. – P. 1652–1655.
142. Highly Efficient and Stereoselective N-Vinylation of Oxiranecarboxamides and Unprecedented 8-endo-Epoxy-arene Cyclization: Expedient and Biomimetic Synthesis of Some Clausena Alkaloids / L. Yang, G. Deng, D.-X. Wang et al. // *Org. Lett.* – 2007. – Vol. 9, № 7. – P. 1387–1390.
143. Highly efficient and concise synthesis of both antipodes of SB204900, clausenamide, neoclausenamide, homoclausenamide and ζ -clausenamide. Implication of biosynthetic pathways of clausena alkaloids / L. Yang, D.-X. Wang, Q.-Y. Zheng et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – Vol. 7, № 12. – P. 2628–2634.
144. Praveen C. Triflic Acid Promoted Tandem Ring-Closure-Aryl-Migration of 2'-Amino Chalcone Epoxide: A New Synthetic Route to Azaisoflavones / C. Praveen, K. Parthasarathy, P. T. Perumal // *Synlett.* – 2010. – № 11. – P. 1635–1640.
145. Asymmetric synthesis of (2S,3S)-3-hydroxy-2-phenylpiperidine via ring expansion / J. Lee, T. Hoang, S. Lewis et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol. 42, № 36. – P. 6223–6225.
146. Rodrigues I. 1-Trifluoromethyl Epoxy Ethers. Effect of Hexafluoro-2-propanol on Reactions with Secondary Aromatic Amines: Synthesis of 3-Trifluoromethyl Indole Derivatives / I. Rodrigues, D. Bonnet-Delpont, J.-P. Bégué // *J. Org. Chem.* – 2001. – Vol. 66, № 6. – P. 2098–2103.
147. Hodgson D. M. Enamines from Terminal Epoxides and Hindered Lithium Amides / D. M. Hodgson, C. D. Bray, N. D. Kindon // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – Vol. 126, № 22. – P. 6870–6871.
148. The Synthesis of Chiral Functionalised Piperidines Using a Reverse-Cope Cyclisation: The Effect of Solvent on Diastereoselectivity / I. A. O'Neil, E. Cleator, J. M. Southern et al. // *Synlett.* – 2000. – № 5. – P. 695–697.
149. Palmer A. M. Stereoselective Synthesis of N-Hydroxypyrrolidines and Pyrrolidine-N-oxides by Cope-House Cyclization of Unsaturated Hydroxylamines Obtained from (2R,3S)-1,2-Epoxy-4-penten-3-ol / A. M. Palmer, V. Jäger // *Synlett.* – 2000. – № 10. – P. 1405–1407.
150. Lindsay K. B. Synthesis of (+)-(1R,2S,9S,9aR)-octahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]azepine-1,2,9-triol: a potential glycosidase inhibitor / K. B. Lindsay, S. G. Pyne // *Tetrahedron.* – 2004. – Vol. 60, № 19. – P. 4173–4176.
151. Tang M. Asymmetric Synthesis of (–)-7-Epiaustraline and (+)-1,7-Diepiaustraline / M. Tang, S. G. Pyne // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, № 20. – P. 7818–7824.
152. Regio- and Stereoselective Ring Opening of Allylic Epoxides / M. Pineschi, F. Bertolini, V. Di Bussolo, P. Crotti // *Curr. Org. Synth.* – 2009. – Vol. 6, № 3. – P. 290–324.
153. Romero A. Chemo-Enzymatic Total Synthesis of 3-Epiaustraline, Australine, and 7-Epialexine / A. Romero, C.-H. Wong // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 24. – P. 8264–8268.
154. Lindsay K. B. Asymmetric Synthesis of (–)-Swainsonine, (+)-1,2-Di-epi-swainsonine, and (+)-1,2,8-Tri-epi-swainsonine / K. B. Lindsay, S. G. Pyne // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67, № 22. – P. 7774–7780.
155. Highly efficient and diastereoselective synthesis of 1,3-oxazolidines featuring a palladium-catalyzed cyclization reaction of 2-butene-1,4-diol derivatives and imines / D. Chen, X. Chen, T. Du et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 39. – P. 5131–5133.

156. Lindström U. M. Microwave-assisted aminolysis of vinyloxyepoxides / U. M. Lindström, B. Olofsson, P. Somfai // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40, № 52. – P. 9273–9276.
157. Schirok H. Microwave-Assisted Synthesis of N-sec- and N-tert-Alkylated Indoles / H. Schirok // *Synthesis.* – 2008. – № 9. – P. 1404–1414.
158. Chen C.-Y. A facile synthesis of N,3-disubstituted indoles and 3-hydroxyl indolines via an intramolecular SNAr of fluorinated amino alcohols / C.-Y. Chen, R. A. Reamer // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, № 14. – P. 1529–1532.
159. A Cascade Approach to Cyclic Aminonitrone: Reaction Discovery, Mechanism, and Scope / R. Sharma, P. G. Bulger, M. McNevin et al. // *Org. Lett.* – 2009. – Vol. 11, № 15. – P. 3194–3197.
160. Synthesis and anticoagulant activity of 1-aryl derivatives of tetrahydroisoquinolines / V. Glushkov, K. Arapov, O. Minova et al. // *Pharm. Chem. J.* – 2006. – Vol. 40, № 7. – P. 363–366.
161. Синтез частично гидрированных азинов и азолов: дигидроизохинолины, спиропиридины, спиропиролины, полигидроиндолины / Ю. В. Шкляев, В. А. Глушков, О. Г. Стряпунина и др. // *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотсодержащие гетероциклы* (под ред. В. Г. Карцева). – М.: ICSPF Press, 2006. – Т. 1. – 490 с.
162. Рожкова Ю. С. Трехкомпонентный синтез 1-замещенных 6',7'-диметокси-4'-Н-спиро[адамantan-2,3'-изохинолинов] / Ю. С. Рожкова, А. А. Горбунов, Ю. В. Шкляев // *Журн. орган. химии.* – 2010. – Т. 46, вып. 5. – С. 766–768.
163. Трехкомпонентный синтез частично гидрированных азотсодержащих гетероциклов / Ю. В. Шкляев, Ю. С. Рожкова, Т. С. Вшивкова и др. // *Современные аспекты химии гетероциклов* (под ред. В. Г. Карцева). – М.: ICSPF Press, 2010. – С. 192–202.
164. Рожкова Ю. С. Синтез производных 4'-Н-спиро[адамantan-2,3'-изохинолинов] / Ю. С. Рожкова, О. А. Майорова, Ю. В. Шкляев // *Журн. орган. химии.* – 2009. – Т. 45, вып. 12. – С. 1875–1877.
165. Шкляев Ю. В. Трехкомпонентный синтез частично гидрированных азотсодержащих гетероциклов / Ю. В. Шкляев, Ю. С. Рожкова, Т. С. Вшивкова // *Всеросс. конф. по орган. химии, 25–30 октября 2009 г.* : Тез. докл. – Москва, 2009. – С. 468.
166. Kim S. H. Conversion of δ -(sulfonyl)amino- α -epoxy ketones to bicyclic ketopyrroles via intramolecular conjugate-addition to azoene intermediates. Synthesis of the bicyclic ketopyrrole core of the 1-azafulvene roseophyllin / S. H. Kim, P. L. Fuchs // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37, № 15. – P. 2545–2548.
167. Nuhlich A. Cyclisation de N-tosyl oxiranes-propylamines: Synthèse d'hétérocycles azotes / A. Nuhlich, J. Moulines // *Tetrahedron.* – 1991. – Vol. 47, № 18–19. – P. 3075–3088.
168. Bromine-Catalyzed Aziridination of Olefins. A Rare Example of Atom-Transfer Redox Catalysis by a Main Group Element / J. U. Jeong, B. Tao, I. Sagasser et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1998. – Vol. 120, № 27. – P. 6844–6845.
169. Aza-Payne Rearrangement of Activated 2-Aziridinemethanols and 2,3-Epoxy Amines under Basic Conditions / T. Ibuka, K. Nakai, H. Habashita et al. // *J. Org. Chem.* – 1995. – Vol. 60, № 7. – P. 2044–2058.
170. Ibuka T. The aza-Payne rearrangement: a synthetically valuable equilibration / T. Ibuka // *Chem. Soc. Rev.* – 1998. – Vol. 27, № 2. – P. 145–154.
171. 3-Hydroxypyrrolidines from epoxysulfonamides and dimethylsulfoxonium methylide / D. M. Hodgson, M. J. Fleming, Z. Xu et al. // *Chem. Commun.* – 2006. – № 30. – P. 3226–3228.
172. Stereoselective Total Synthesis of ($\pm$)-Swainsonine Based on Endo Mode Cyclization / C. Mukai, Y. Sugimoto, K. Miyazawa et al. // *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 63, № 18. – P. 6281–6287.
173. Tada M. Synthesis of the Tetrahydropteridine-2,4-dione Having a Substituted Methyl Group at 6-Position / M. Tada, T. Shimamura, T. Suzuki // *Heterocycles.* – 2003. – Vol. 60, № 11. – P. 2511–2517.
174. The Stereoisomeric Diaminobutanediol and Dioxadiazadecalin Systems: Synthesis, Structure, Stereoelectronics, and Conformation – Theory vs. Experiment / A. Star, I. Goldberg, N. G. Lemkoff, B. Fuchs // *Eur. J. Org. Chem.* – 1999. – № 9. – P. 2033–2043.
175. Petterson-Fasth H. An enantioselective route to cis- and trans-2-(hydroxymethyl)-5-alkylpyrrolidines / H. Petterson-Fasth, S. W. Riesinger, J. E. Baeckvall // *J. Org. Chem.* – 1995. – Vol. 60, № 19. – P. 6091–6096.
176. Versatile Intramolecular Aza-Prins and Prins Cyclization of Aryl Epoxides: A Facile Synthesis of Diaza-, Oxa-aza-, and Dioxo-bicycles / J. S. Yadav, P. Borkar, P. P. Chakravarthy et al. // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75, № 6. – P. 2081–2084.

177. Stereoselective Approach to the Pyrroloquinoline Core of Martinelline / R. Malassene, L. Sanchez-Bajo, L. Toupet et al. // *Synlett*. – 2002. – № 9. – P. 1500–1504.
178. Rolfe A. Formal [4+3] Epoxide Cascade Reaction via a Complementary Ambiphilic Pairing Strategy / A. Rolfe, T. B. Samarakoon, P. R. Hanson // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, № 6. – P. 1216–1219.
179. Henkel J. G. General synthesis of N-substituted 2-azaadamantanes and their 4,8-disubstituted derivatives / J. G. Henkel, W. C. Faith, J. T. Hane // *J. Org. Chem.* – 1981. – Vol. 46, № 17. – P. 3483–3486.
180. Staas W. H. Synthesis and reactions of 4-substituted 2-azaadamantanes / W. H. Staas, L. A. Spurlock // *J. Org. Chem.* – 1974. – Vol. 39, № 26. – P. 3822–3828.
181. Аверина Н. В. Успехи химии производных 4-азатрицикло[4.3.1.1^{3,8}]-ундекана (азагомоадамантиана) / Н. В. Аверина, Г. С. Борисова, Н. С. Зефилов // *Журн. орган. химии*. – 2001. – Т. 37, вып. 7. – С. 959–986.
182. Hassner A. Stereochemistry. 71. Transannular reactions of substituted bicyclo[3.3.1]nonane-3-endo-carbonitriles: synthesis of bifunctional 4-azahomoadamantanes / A. Hassner, Jr. T. K. Morgan, A. R. McLaughlin // *J. Org. Chem.* – 1979. – Vol. 44, № 12. – P. 1999–2004.
183. Intramolecular SN2 reaction at α -carbon of trifluoromethyl group: preparation of optically active 2-trifluoromethylaziridine / T. Katagiri, H. Ihara, M. Takahashi et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1997. – Vol. 8, № 17. – P. 2933–2937.
184. Transannular reactions in the dibenzo[a,d]cycloheptene series – I. The synthesis of 10,5-(iminomethano)-5h-dibenzo[a,d]cycloheptenes / T. A. Dobson, M. A. Davis, A.-M. Hartung, J. M. Manson // *Tetrahedron Lett.* – 1967. – Vol. 8, № 42. – P. 4139–4142.
185. Kasyan L. I. Azabrendanes. II. Chemo-, regio- and stereoselective transformation of 3-oxatricyclo[3.2.1.0^{2,4}]octane-endo-6-carbonitrile in reaction with lithium aluminum hydride / L. I. Kasyan, S. I. Okovity, A. O. Kasyan // *Heteroatom Chemistry*. – 1997. – Vol. 8, № 2. – P. 185–190.
186. Azabrendanes. III. Synthesis of stereoisomeric exo- and endo-5-acylaminomethyl-exo-2,3-epoxybicyclo[2.2.1]heptanes and their reduction by lithium aluminum hydride / L. I. Kasyan, I. N. Tarabara, O. A. Savel'yeva, A. O. Kasyan // *Heteroatom Chemistry*. – 2001. – Vol. 12, № 3. – P. 119–130.
187. Касьян Л. И. Методы и механизмы восстановления эпоксидных соединений / Л. И. Касьян, А. О. Касьян, Е. А. Голодаева // *Журн. орган. химии*. – 2008. – Т. 44, вып. 2. – С. 167–194.
188. Синтез N-бензил-экзо-2-гидрокси-4-азатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонана / Л. И. Касьян, И. Н. Тарабара, О. А. Савельева, А. О. Касьян // *Журн. орган. химии*. – 1997. – Т. 33, вып. 9. – С. 1429–1430.
189. Алициклические эпоксидные соединения. Реакционная способность / Л. И. Касьян, А. О. Касьян, С. И. Оковитый, И. Н. Тарабара // *Днепропетровск : Изд-во Днепропетр. нац. ун-та*, 2003. – 516 с.
190. Касьян Л. И. Напряженность и реакционная способность эпоксинорборнанов (3-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октанов) / Л. И. Касьян // *Журн. орган. химии*. – 1999. – Т. 35, вып. 5. – С. 661–690.
191. Касьян Л. И. Реакции алициклических эпоксидных соединений с азотсодержащими нуклеофильными реагентами / Л. И. Касьян, С. И. Оковитый, А. О. Касьян // *Журн. орган. химии*. – 2004. – Т. 40, вып. 1. – С. 11–42.
192. Межфазный катализ в синтезе N-(арилсульфонил)-экзо-2-гидрокси-4-азатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонанов / Л. И. Касьян, И. Н. Тарабара, Р. Г. Гапонова, А. О. Касьян // *Журн. орган. химии*. – 1996. – Т. 32, вып. 7. – С. 1108–1109.
193. Касьян Л. И. Алициклические эпоксидные соединения. Методы синтеза / Л. И. Касьян, М. Ф. Сеферова, С. И. Оковитый // *Днепропетровск : Изд-во Днепропетр. нац. ун-та (изд. 2)*. – 2003. – 210 с.
194. Azabrendanes. I. Synthesis, structure and spectral parameters of N-(arylsulfonyl)-exo-2-hydroxy-4-azatricyclo[4.2.1.0^{3,7}]nonanes / L. I. Kasyan, S. V. Sereda, K. A. Potekhin, A. O. Kasyan // *Heteroatom Chemistry*. – 1997. – Vol. 8, № 2. – P. 177–184.
195. Касьян А. О. Стереохимические аспекты эпексидирования фосфонамидов норборненового ряда / А. О. Касьян // *Журн. орган. химии*. – 1999. – Т. 35, вып. 4. – С. 649–650.
196. Azabrendanes IV. Synthesis and characterization of N-(alkyl- and benzylsulfonyl)-exo-2-hydroxy-4-azatricyclo[4.2.1.0^{3,7}]nonanes / L. I. Kasyan, I. N. Tarabara, A. O. Kasyan et al. // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63, № 8. – P. 1790–1797.

197. Azabrendanes V. Synthesis and reactions of stereoisomeric exo- and endo-5-aminomethylbicyclo[2.2.1]hept-2-ene-based ureas / L. I. Kasyan, A. O. Kasyan, I. N. Tarabara et al. // *Centr. Eur. J. Chem.* – 2008. – Vol. 6, № 2. – P. 161–174.
198. Фторсодержащие сульфонамиды ряда норборнена / А. О. Касьян, И. И. Малетина, Л. М. Ягупольский и др. // *Журн. орган. химии.* – 1995. – Т. 31, вып. 3. – С. 357–364.
199. Касьян А. О. Эпоксидирование и гетероциклизация в ряду N-(арилсульфонил)-бицикло[2.2.1]гепт-2-енил-эндо-5-метиламинов / А. О. Касьян, Д. В. Карпенко, Л. И. Касьян // *Журн. орган. химии.* – 2005. – Т. 41, вып. 12. – С. 1802–1809.
200. Ben-Ishai D. The Reactions of β -Hydroxyethylamides and β -Hydroxyethylcarbamates with Phosgene / D. Ben-Ishai // *J. Am. Chem. Soc.* – 1956. – Vol. 78, № 19. – P. 4962–4965.
201. Tin(II) chloride-mediated synthesis of 2-substituted benzoxazoles / C. S. Cho, D. T. Kim, J. Q. Zhang et al. // *J. Heteroc. Chem.* – 2002. – Vol. 39, № 2. – P. 421–423.
202. Каркасные амины в синтезе и окислении амидов 10-камфорсульфоокислоты / Л. И. Касьян, В. А. Пальчиков, А. В. Туров и др. // *Журн. орган. химии.* – 2009. – Т. 45, вып. 7. – С. 1021–1030.
203. Токарь А. В. Квантово-химическое изучение гетероциклизации N-(арилсульфонил)-эндо-5-аминометил-экзо-2,3-эпоксибицикло[2.2.1]гептанов / А. В. Токарь, С. И. Оковитый, Л. И. Касьян // *Вісник ДНУ. Хімія.* – 2008. – Вип. 14. – С. 3–6.
204. Ethanolysis of N-substituted norbornane epoxyimides: Discovery of diverse pathways depending on substituent's character / T. Petrova, I. Tarabara, V. Palchikov et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – Vol. 8, № 9. – P. 2142–2157.
205. Hu X. E. Nucleophilic ring opening of aziridines / X. E. Hu // *Tetrahedron.* – 2004. – Vol. 60, № 12. – P. 2701–2743.
206. Lindström U. M. Aminolysis of Vinyl Epoxides as an Efficient Entry to N-H Vinylaziridines / U. M. Lindström, P. Somfai // *Synthesis.* – 1998. – № 1. – P. 109–117.
207. Tanner D. Chiral Aziridines – Their Synthesis and Use in Stereoselective Transformations / D. Tanner // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1994. – Vol. 33, № 6. – P. 599–619.
208. Петровский П. П. 1,3-Диполярное циклоприсоединение азометин-илидов из азиридиноконденсированных оксазепинов к тройной связи / П. П. Петровский, М. С. Новиков, А. Ф. Хлебников // *Междунар. конф. «Основные тенденции развития химии в начале XXI века», 21–24 апреля 2009 г.* : Тез. докл. – С.-Петербург, 2009. – С. 418.
209. Krake S. H. Inter- and intramolecular reactions of epoxides and aziridines with π -nucleophiles / S. H. Krake, S. C. Bergmeier // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66, № 37. – P. 7337–7360.
210. Панькова А. С. N-фталимидоазиридины в синтезе гетероциклов / А. С. Панькова, М. А. Кузнецов // *Всеросс. конф. по орган. химии, 25–30 октября 2009 г.* : Тез. докл. – Москва, 2009. – С. 335.
211. Reactions of Alkyl Azidoformates with Norbornylene / O. E. Edwards, J. W. Elder, M. Lesage, R. W. Retallack // *Can. J. Chem.* – 1975. – Vol. 53, № 7. – P. 1019–1029.
212. Ghorai M. K. Copper(II) triflate promoted cycloaddition of α -alkyl or aryl substituted N-tosylaziridines with nitriles: a highly efficient synthesis of substituted imidazolines / M. K. Ghorai, K. Ghosh, K. Das // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 30. – P. 5399–5403.
213. Marples B. A. An investigation into the β -cleavage of aziridinylcarbinyl radicals / B. A. Marples, R. C. Toon // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40, № 26. – P. 4873–4876.
214. 1,3-Dipolar cycloaddition of azomethine ylides generated from aziridines in supercritical carbon dioxide / P. J. S. Gomes, C. M. Nunes, A. A. C. C. Pais et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 31. – P. 5475–5479.
215. Padwa A. Epoxides and aziridines – a mini review / A. Padwa, S. Murphree // *Arkivoc.* – 2006. – Part (iii). – P. 6–33.
216. Sugihara Y. Aza-pinacol rearrangement: acid-catalyzed rearrangement of aziridines to imines / Y. Sugihara, S. Iimura, J. Nakayama // *Chem. Commun.* – 2002. – № 2. – P. 134–135.
217. DeShong P. Intermolecular and intramolecular azomethine ylide [3+2] dipolar cycloadditions for the synthesis of highly functionalized pyrroles and pyrrolidines / P. DeShong, D. A. Kell, D. R. Sidler // *J. Org. Chem.* – 1985. – Vol. 50, № 13. – P. 2309–2315.
218. Pellissier H. Recent developments in asymmetric aziridination / H. Pellissier // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66, № 8. – P. 1509–1555.

- 219.** Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis / Ed. A. K. Yudin. – Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 2006. – 492 p.
- 220.** The reactivity of N-tosylphenylaziridine versus N-tosylphenylazetidide in heterocyclization reactions / I. Ungureanu, P. Klotz, A. Schoenfelder, A. Mann // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol. 42, № 35. – P. 6087–6091.
- 221.** Stereoselective Cycloaddition of Dibenzoxazepinium Ylides to Acetylenes and Fullerene C60. Conformational Behavior of 3-Aryldibenzo[b,f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine Systems / A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov, P. P. Petrovskii et al. // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75, № 15. – P. 5211–5215.
- 222.** Reactivity of allenates towards aziridines: synthesis of functionalized methylenepyrrolidines and pyrroles / L. F. M. Ribeiro, A. L. Cardoso, A. M. Beja et al. // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66, № 46. – P. 8815–8822.
- 223.** Ishida M. A Convenient and Regioselective Synthesis of 4,6-Diaryl-2,3,4,7-tetrahydrooxepin-2-ones and 1,4-Diphenyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-2-one / M. Ishida, H. Muramaru, S. Kato // *Synthesis.* – 1989. – № 7. – P. 562–563.
- 224.** Tether-Mediated Stereocontrol in Intramolecular Azomethine Ylide Cycloadditions / P. P. Garner, P. B. Cox, S. J. Klippenstein et al. // *J. Org. Chem.* – 1994. – Vol. 59, № 22. – P. 6510–6511.
- 225.** McCoull W. Recent Synthetic Applications of Chiral Aziridines / W. McCoull, F. A. Davis // *Synthesis.* – 2000. – № 10. – P. 1347–1365.
- 226.** Sisko J. A convenient in situ procedure for effecting inter- and intramolecular Diels-Alder reactions of N-sulfonyl imines / J. Sisko, S. M. Weinreb // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – Vol. 30, № 23. – P. 3037–3040.
- 227.** Carbene-complex-promoted ring expansion of aziridine: formation of the 1-azabicyclo[4.3.0] ring system by a double alkyne and a single carbon monoxide insertion reaction / B. Denise, A. Parlier, H. Rudler et al. // *Chem. Commun.* – 1988. – № 19. – P. 1303–1305.
- 228.** Overman L. E. Reaction of Na₂Fe(CO)₄ with an unsaturated aziridinium ion. Unprecedented rearrangement of an alkyltetraacylironate intermediate / L. E. Overman, M. J. Sharp // *J. Org. Chem.* – 1992. – Vol. 57, № 3. – P. 1035–1038.
- 229.** Åhman J. Synthesis and Aza-[2,3]-Wittig Rearrangements of Vinylaziridines: Scope and Limitations / J. Åhman, T. Jarevång, P. Somfai // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 61, № 23. – P. 8148–8159.
- 230.** Åhman J. An Improved Procedure for the N-Alkylation of Aziridines / J. Åhman, P. Somfai // *Synth. Commun.* – 1994. – Vol. 24, № 8. – P. 1121–1127.
- 231.** Lindström U. M. Highly Stereoselective Aza-[3,3]-Claisen Rearrangement of Vinylaziridines as a Novel Entry to Seven-Membered Lactams / U. M. Lindström, P. Somfai // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – Vol. 119, № 35. – P. 8385–8386.
- 232.** Transformation of N-tosyl-2-(1,3-butadienyl)aziridine into N-tosyl-2-ethenyl-3-pyrroline / K. Fugami, K. Miura, Y. Morizawa et al. // *Tetrahedron.* – 1989. – Vol. 45, № 10. – P. 3089–3098.
- 233.** Harding K. E. Applications of intramolecular amidomercuration. 2. Synthesis of trans-5-hydroxy-2-propylpiperidine, (±)-pseudoconhydrine / K. E. Harding, S. R. Burks // *J. Org. Chem.* – 1984. – Vol. 49, № 1. – P. 40–44.
- 234.** Williams D. R. Studies of Stemon alkaloids. Total synthesis of (+)-croomine / D. R. Williams, D. L. Brown, J. W. Benbow // *J. Am. Chem. Soc.* – 1989. – Vol. 111, № 5. – P. 1923–1925.
- 235.** Гембицкий П. А. Химия этиленимина / П. А. Гембицкий, Д. С. Жук, В. А. Каргин // М.: Наука, 1966. – 256 с.
- 236.** Iodine Atom Transfer [3+2] Cycloaddition Reaction with Electron-Rich Alkenes Using N-Tosyliodoaziridine Derivatives as Novel Azahomoallyl Radical Precursors / O. Kitagawa, S. Miyaji, Y. Yamada et al. // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, № 8. – P. 3184–3189.
- 237.** A Concise Enantioselective Synthesis of Acromelic Acid B from (S)-O-Benzylglycidol / S. Takano, S. Tomita, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara // *Heterocycles.* – 1989. – Vol. 29, № 8. – P. 1473–1476.
- 238.** Takano S. A concise enantioselective route to (–)-kainic acid from (S)-2-(benzyloxymethyl) oxirane / S. Takano, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara // *Chem. Commun.* – 1988. – № 17. – P. 1204–1206.

239. *Ye J.-H.* A new approach to the synthesis of 1,3-aminoalcohols from meso cyclic acid anhydride / J.-H. Ye, Y. Huang, R.-Y. Chen // *Org. Prep. Proced. Int.* – 2003. – Vol. 35, № 4. – P. 429–432.
240. *Agami C.* Stereochemistry-60: Kinetic control of asymmetric induction during oxazolidine formation from (–)-ephedrine and aromatic aldehydes / C. Agami, T. Rizk // *Tetrahedron.* – 1985. – Vol. 41, № 3. – P. 537–540.
241. *Pankova A. S.* Intramolecular cycloaddition of N-phthalimidoaziridines to double and triple carbon–carbon bonds / A. S. Pankova, V. V. Voronin, M. A. Kuznetsov // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, № 44. – P. 5990–5993.
242. *Yoshida M.* Synthesis of substituted 3-iodopyrroles by electrophilic cyclization of propargylic aziridines / M. Yoshida, M. Al-Amin, K. Shishido // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, № 46. – P. 6268–6270.
243. *Yoshida M.* Syntheses of Substituted Furans and Pyrroles by Platinum-Catalyzed Cyclizations of Propargylic Oxiranes and Aziridines in Aqueous Media / M. Yoshida, M. Al-Amin, K. Shishido // *Synthesis.* – 2009. – № 14. – P. 2454–2466.
244. *Provoost O. Y.* Pd-catalysed [3+3] annulations in the stereoselective synthesis of indolizidines / O. Y. Provoost, A. J. Hazelwood, J. P. A. Harrity // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 3, № 8.
245. Synthesis of highly substituted pyrrolidines via palladium-catalyzed cyclization of 5-vinylloxazolidinones and activated alkenes / J. G. Knight, P. A. Stoker, K. Tchabanenko et al. // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64, № 17. – P. 3744–3750.
246. *Chen D.-D.* A facile and regioselective synthesis of 2,5-disubstituted pyrroles via gold-catalyzed cycloisomerization of acetylenylaziridines / D.-D. Chen, X.-L. Hou, L.-X. Dai // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, № 50. – P. 6944–6946.
247. *D'hooghe M.* A new entry into cis-3-amino-2-methylpyrrolidines via ring expansion of 2-(2-hydroxyethyl)-3-methylaziridines / M. D'hooghe, W. Aelterman, N. De Kimpe // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – Vol. 7, № 1. – P. 135–141.
248. Expedite Protocol for Construction of Chiral Regioselectively N-Protected Monosubstituted Piperazine, 1,4-Diazepane, and 1,4-Diazocane Building Blocks / F. Crestey, M. Witt, J. W. Jaroszewski, H. Franzyk // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74, № 15. – P. 5652–5655.
249. *Hirner S.* Microwave-Assisted Rearrangement of Vinylaziridines to 3-Pyrrolines: Formal Synthesis of (–)-Anisomycin / S. Hirner, P. Somfai // *Synlett.* – 2005. – № 20. – P. 3099–3112.
250. *Brichacek M.* Creative approaches towards the synthesis of 2,5-dihydro- furans, thiophenes, and pyrroles. One method does not fit all! / M. Brichacek, J. T. Njardarson // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – Vol. 7, № 9. – P. 1761–1770.
251. Intramolecular cyclization reactions of aziridines with π -nucleophiles / S. C. Bergmeier, S. J. Katz, J. Huang et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol. 45, № 26. – P. 5011–5014.
252. *Sweeney J. B.* Aziridines: epoxides' ugly cousins? / J. B. Sweeney // *Chem. Soc. Rev.* – 2002. – Vol. 31, № 5. – P. 247–258.
253. *Löfström C. M. G.* BF_3 -induced rearrangement of aziridinocyclopropanes derived from 2-phenylsulfonyl-1,3-dienes. A new approach to the tropane alkaloid skeleton / C. M. G. Löfström, J.-E. Bäckvall // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37, № 19. – P. 3371–3374.
254. Selective One-Step Synthesis of Enantiopure cis-2,5-Disubstituted Pyrrolidines or cis-3,6-Disubstituted Piperidines from the (2R,2'R) (1,2-ethanediyl) Bis-aziridine / S. Fort, I. McCort, A. Duréault, J.-C. Depezay // *Synlett.* – 1997. – № 11. – P. 1235–1236.
255. *Fitremann J.* Regioselective Cyanide Ring Opening of C2 Symmetric Bis-Aziridines by Cyanide / J. Fitremann, A. Duréault, J.-C. Depezay // *Synlett.* – 1995. – № 3. – P. 235–236.
256. *Fitremann J.* 2,5-disubstituted pyrrolidines from D-mannitol-derived bis-aziridines / J. Fitremann, A. Duréault, J.-C. Depezay // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – Vol. 35, № 8. – P. 1201–1204.
257. Chiral Version of the Burgess Reagent and its Reactions with Epoxides / H. Leisch, R. Saxon, B. Sullivan, T. Hudlicky // *Synlett.* – 2006. – № 3. – P. 445–449.
258. *Harms G.* 1,2-Epimino-3,4-epoxybutane: A Versatile Chiral Building Block / G. Harms, E. Schaumann, G. Adiwidjaja // *Synthesis.* – 2001. – № 4. – P. 577–580.
259. *Lapinsky D. J.* Aziridine–allylsilane-mediated synthesis of exocyclic γ -amino olefins and azabicyclo[x.y.1]-systems / D. J. Lapinsky, S. C. Bergmeier // *Tetrahedron.* – 2002. – Vol. 58, № 35. – P. 7109–7117.

- 260.** Synthesis of 1,1-disubstituted tetrahydro- β -carboline from 2-methyleneaziridines / P. M. Mumford, J. J. Shiers, G. J. Tarver et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 21. – P. 3489–3491.
- 261.** *Funaki I.* Synthesis of 3-aminopyrrolidin-2-ones by an intramolecular reaction of aziridinecarboxamides / I. Funaki, L. Thijs, B. Zwanenburg // *Tetrahedron.* – 1996. – Vol. 52, № 29. – P. 9909–9924.
- 262.** The regioselectivity of the ring opening of 1-activated or nonactivated 2-alkoxycarbonyl or 2-cyanoaziridines by carbanions of the dicarbonyl compounds / Z. Bouayad, J. Chanet-Ray, S. Ducher, R. Vessière // *J. Heteroc. Chem.* – 1991. – Vol. 28, № 7. – P. 1757–1767.
- 263.** *Ghorai M. K.* Lewis Acid Catalyzed Highly Stereoselective Domino-Ring-Opening Cyclization of Activated Aziridines with Enolates: Synthesis of Functionalized Chiral γ -Lactams / M. K. Ghorai, D. P. Tiwari // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75, № 18. – P. 6173–6181.
- 264.** *Vogel C.* The Aza-Wittig Rearrangement / C. Vogel // *Synthesis.* – 1997. – № 5. – P. 497–505.
- 265.** Total Synthesis of (+)-Monomorfine I and (+)-Indolizidine 195B by an Aza-[2,3]-Wittig Rearrangement of a Vinylaziridine / P. Somfai, T. Jarevång, U. M. Lindström, A. Svensson // *Acta Chem. Scand.* – 1997. – Vol. 51, № 9. – P. 1024–1029.
- 266.** *Mumford P. M.* Four-Component Reaction for the Preparation of α -Amino Phosphonates from Methyleneaziridines / P. M. Mumford, G. J. Tarver, M. Shipman // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74, № 9. – P. 3573–3575.
- 267.** *Hayes J. F.* Asymmetric synthesis of 2-substituted piperidines using a multi-component coupling reaction: rapid assembly of (S)-coniine from (S)-1-(1-phenylethyl)-2-methyleneaziridine / J. F. Hayes, M. Shipman, H. Twin // *Chem. Commun.* – 2001. – № 18. – P. 1784–1785.
- 268.** *Besev M.* Diastereocontrol by a Hydroxyl Auxiliary in the Synthesis of Pyrrolidines via Radical Cyclization / M. Besev, L. Engman // *Org. Lett.* – 2002. – Vol. 4, № 18. – P. 3023–3025.
- 269.** *Prevost N.* Intramolecular Radical Rearrangement Reactions of 2-Methyleneaziridines: Application to the Synthesis of Substituted Piperidines, Decahydroquinolines, and Octahydroindolizines / N. Prevost, M. Shipman // *Org. Lett.* – 2001. – Vol. 3, № 15. – P. 2383–2385.
- 270.** *Prevost N.* Synthesis of substituted piperidines, decahydroquinolines and octahydroindolizines by radical rearrangement reactions of 2-alkylideneaziridines / N. Prevost, M. Shipman // *Tetrahedron.* – 2002. – Vol. 58, № 35. – P. 7165–7175.
- 271.** *Berlin S.* Radical Carbonylation/Reductive Cyclization for the Construction of Tetrahydrofuran-3-ones and Pyrrolidin-3-ones / S. Berlin, C. Ericsson, L. Engman // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, № 22. – P. 8386–8396.
- 272.** *Timén Å. S.* Investigation of Lewis Acid-Catalyzed Asymmetric Aza-Diels–Alder Reactions of 2H-Azirines / Å. S. Timén, P. Somfai // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, № 26. – P. 9958–9963.
- 273.** *Taber D. F.* The Neber Route to Substituted Indoles / D. F. Taber, W. Tian // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – Vol. 128, № 4. – P. 1058–1059.
- 274.** *Chiba S.* Rh(II)-catalyzed Isomerization of 2-Aryl-2H-azirines to 2,3-Disubstituted Indoles / S. Chiba, G. Hattoti, K. Narasaka // *Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 36, № 1. – P. 52–53.
- 275.** Fe(II)-Catalyzed Amination of Aromatic C–H Bonds via Ring Opening of 2H-Azirines: Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles / S. Jana, M. D. Clements, B. K. Sharp, N. Zhend // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, № 17. – P. 3736–3739.
- 276.** *Ju Y.* Aqueous N-Heterocyclization of Primary Amines and Hydrazines with Dihalides: Microwave-Assisted Syntheses of N-Azacycloalkanes, Isoindole, Pyrazole, Pyrazolidine, and Phthalazine Derivatives / Y. Ju, R. S. Varma // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71, № 1. – P. 135–141.
- 277.** *Поваров Л. С.* α,β -Ненасыщенные эфиры и их аналоги в реакциях диенового синтеза / Л. С. Поваров // *Успехи химии.* – 1967. – Т. 36, вып. 9. – С. 1533–1562.
- 278.** *Zeng W.* Bifunctional AgOAc-Catalyzed Asymmetric [3+2] Cycloaddition of Azomethine Ylides / W. Zeng, Y.-G. Zhou // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 22. – P. 5055–5058.
- 279.** The use of (–)-8-phenylisoneomenthol and (–)-8-phenylmenthol in the enantioselective synthesis of 3-functionalized 2-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives via aza-Diels–Alder reaction / M. L. C. do Vale, J. E. Rodríguez-Borges, O. Caamaño et al. // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62, № 40. – P. 9475–9482.
- 280.** *Back T. G.* Synthesis of Substituted Piperidines, Indolizidines, Quinolizidines, and Pyrrolizidines via a Cycloaddition Strategy Using Acetylenic Sulfones as Alkene Dipole Equivalents / T. G. Back, K. Nakajima // *Org. Lett.* – 1999. – Vol. 1, № 2. – P. 261–264.

281. *Back T. G.* A Convenient New Route to Piperidines, Pyrrolizidines, Indolizidines, and Quinolizidines by Cyclization of Acetylenic Sulfones with β - and γ -Chloroamines. Enantioselective Total Synthesis of Indolizidines (–)-167B, (–)-209D, (–)-209B, and (–)-207A / T. G. Back, K. Nakajima // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 15. – P. 4543–4552.

282. A procedure for “iodolactamization” / S. Knapp, K. E. Rodriques, A. T. Levorse, R. M. Ornaf // *Tetrahedron Lett.* – 1985. – Vol. 26, № 15. – P. 1803–1806.

283. *Cardillo G.* Stereocontrolled cyclofunctionalizations of double bonds through heterocyclic intermediates / G. Cardillo, M. Orena // *Tetrahedron.* – 1990. – Vol. 46, № 10. – P. 3321–3408.

284. *Franck X.* Regioselective synthesis of azetidines or pyrrolidines by selenium-induced cyclization of secondary homoallylic amines / X. Franck, S. Leleu, F. Outurquin // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 33. – P. 4437–4440.

285. *Aurich H. G.* Formation of enantiopure β -amino alcohols with a 3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octane framework / H. G. Aurich, M. Soeberdt, K. Harms // *Tetrahedron.* – 1999. – Vol. 55, № 5. – P. 1249–1270.

286. *Spreitz J.* A simple access to the D-mannosidase inhibitor, 1-deoxymannojirimycin / J. Spreitz, A. E. Stütz, T. M. Wrodnigg // *Carbohydr. Res.* – 2002. – Vol. 337, № 2. – P. 183–186.

287. *Lee C. W.* Stereoselectivity of Macrocyclic Ring-Closing Olefin Metathesis / C. W. Lee, R. H. Grubbs // *Org. Lett.* – 2000. – Vol. 2, № 14. – P. 2145–2147.

288. *Rutjes F. P. J. T.* Ruthenium-catalyzed ring closing olefin metathesis of non-natural α -amino acids / F. P. J. T. Rutjes, H. E. Schoemaker // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38, № 4. – P. 677–680.

289. *Kinoshita A.* Total Synthesis of (–)-Stemoamide Using Ruthenium-Catalyzed Enyne Metathesis Reaction / A. Kinoshita, M. Mori // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 61, № 24. – P. 8356–8357.

290. New Building Block for Polyhydroxylated Piperidine: Total Synthesis of 1,6-Dideoxynojirimycin / R. Rengasamy, M. J. Curtis-Long, W. D. Seo et al. // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73, № 7. – P. 2898–2901.

291. *Kim I. S.* An efficient stereoselective synthesis of (2S,3S)-3-hydroxypipicolinic acid using chlorosulfonyl isocyanate / I. S. Kim, Y. J. Ji, Y. H. Jung // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 41. – P. 7289–7293.

292. *Murruzzu C.* Enantioselective synthesis of hydroxylated pyrrolidines via Sharpless epoxidation and olefin metathesis / C. Murruzzu, A. Riera // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2007. – Vol. 18, № 1. – P. 149–154.

293. Synthesis of densely functionalized enantiopure indolizidines by ring-closing metathesis (RCM) of hydroxylamines from carbohydrate-derived nitrones / M. Bonanni, M. Marradi, F. Cardona et al. // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 3, № 44.

294. *Pirrung M. C.* Total Synthesis of 2,4-methanaproline / M. C. Pirrung // *Tetrahedron Lett.* – 1980. – Vol. 21, № 48. – P. 4577–4578.

295. Microbial oxidation of chloroaromatics in the enantiodivergent synthesis of pyrrolizidine alkaloids: trihydroxyheliotridanes / T. Hudlicky, H. Luna, J. D. Price, F. Rulin // *J. Org. Chem.* – 1990. – Vol. 55, № 15. – P. 4683–4687.

296. Stereoselective Synthesis of Pyrrolidines from N-Allyl Oxazolidines via Hydrozirconation–Cyclization / J.-L. Vasse, A. Joosten, C. Denhez, J. Szymoniak // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 22. – P. 4887–4889.

297. *Couty F.* Azetidines: New Tools for the Synthesis of Nitrogen Heterocycles / F. Couty, G. Evano // *Synlett.* – 2009. – № 19. – P. 3053–3064.

298. *Couty F.* Highly stereoselective ring expansion of enantiopure α -hydroxyalkyl azetidines / F. Couty, D. Prim, F. Durrat // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44, № 28. – P. 5209–5212.

299. Synthesis of tetrahydroazocino- and dihydroazepino-1,2-benzoquinones via amino-Claisen rearrangement of 4-(2-vinyl-azetidino and aziridino)-1,2-benzoquinones / L. Viallon, O. Reinaud, P. Capdevielle, M. Maumy // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol. 36, № 27. – P. 4787–4790.

300. Thermal and acid-catalysed sigmatropic rearrangements of allylamino-methoxy-1,2-benzoquinones / L. Viallon, O. Reinaud, P. Capdevielle, M. Maumy // *Tetrahedron.* – 1996. – Vol. 52, № 43. – P. 13605–13614.

301. *Carruthers N. I.* A Straightforward Synthesis of Azetidin-3-ylacetic Acid / N. I. Carruthers, S.-C. Wong, T.-M. Chan // *J. Chem. Res. (S).* – 1996. – № 9. – P. 430–431.

302. SmI₂-Mediated Cyclizations of Derivatized β -Lactams for the Highly Diastereoselective Construction of Functionalized Prolines / M. F. Jacobsen, M. Turks, R. Hazell, T. Skrydstrup // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67, № 8. – P. 2411–2417.

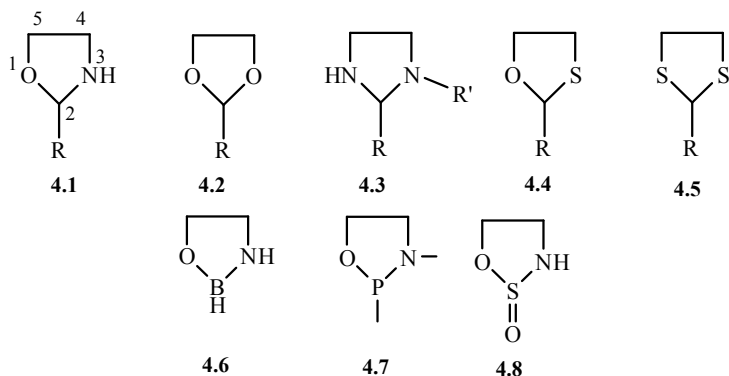
303. *Srivastava A. K.* An approach towards the total synthesis of (+)-epiquinamide and (+)- α -conhydrine from Garner aldehyde / A. K. Srivastava, S. K. Das, G. Panda // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65, № 27. – P. 5322–5327.

304. *Knight J. G.* Diastereospecific carbonylation of π -allylpalladium complexes to give 3,6-disubstituted 3,6-dihydro-1*H*-pyridin-2-ones / J. G. Knight, K. Tchabanenko // *Tetrahedron.* – 2002. – Vol. 58, № 33. – P. 6659–6664.

*Usus magister egregious***Раздел 4****1,3-ОКСАЗОЛИДИНЫ. МЕТОДЫ СИНТЕЗА,
РЕАКЦИИ, ПРИМЕНЕНИЕ****4.1. ВВЕДЕНИЕ**

1,3-Оксазолидины (**4.1**) проявляют разнообразную биологическую активность и являются интермедиатами при конструировании природных и сложных синтетических соединений. Оксазолидины получают из β -аминоспиртов в реакциях [4+1] циклизации, реже в реакциях [3+2] циклоприсоединения азометинилидов и карбонильных соединений [1]. Впервые эти гетероциклы изучал Кнорр в 1901 г., в последующие годы их синтез и химические превращения описаны в ряде обзоров, либо устаревших [2–5], либо касающихся отдельных аспектов реакции [6–12]. К наиболее ценным относятся работы последних лет [13–15]. Исходными субстратами в синтезе 1,3-оксазолидинов являются 1,2-аминоспирты, и их гетероциклические предшественники оксираны и азираны [16; 17].

Синтез оксазолидинов на основе вицинальных аминокислот – препаративный аналог известных реакций альдегидов с другими бинуклеофилами (вицинальными диолами [18–19]), 1,2-диаминами [20–22], гидроксиалкилсульфидами [23], 1,2-этандитиолами [24], приводящих к образованию пятичленных гетероциклов с двумя гетероатомами (**4.2–4.5**). В последние годы внимание обращено на оксазоборолидины (**4.6**) [25–28], 1,3,2-оксазафосфоланы (**4.7**) [29–32] и 2-оксо-1,2,3-оксатиазолидины (**4.8**) [33].

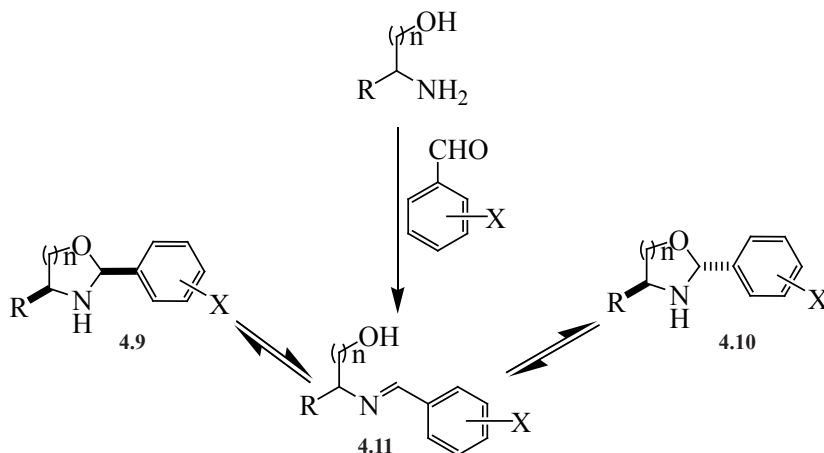


В химии оксазолидинов привлекают внимание моменты, связанные с выбором реагентов, образованием таутомерных форм продуктов, разнообразием стереохимических особенностей, необычными направлениями превращений и областями использования этих гетероциклических систем.

4.2. СТЕРЕОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОВЕДЕНИЯ ОКСАЗОЛИДИНОВ

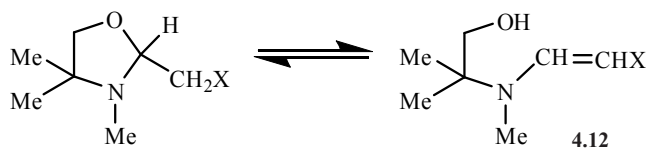
Известна специальная работа, посвященная исследованию таутомеризма пяти- и шестичленных 1,3-оксазаетероциклов [34]. Для продуктов взаимодействия

2-аминоэтанола (и 3-аминопропанола) с замещенными бензальдегидами установлено существование (CDCl_3 , 300 K) трехкомпонентной таутомерной смеси диастереоизомерных кольцевых форм (**4.9**, **4.10**, $\text{R} = \text{Me}$, Et , $i\text{-Pr}$, Bn ; $n = 1, 2$; $\text{X} = n\text{-NO}_2$, $m\text{-Br}$, $n\text{-Cl}$, H , $n\text{-Me}$, $n\text{-NMe}_2$) и соответствующих иминов (**4.11**) [35].

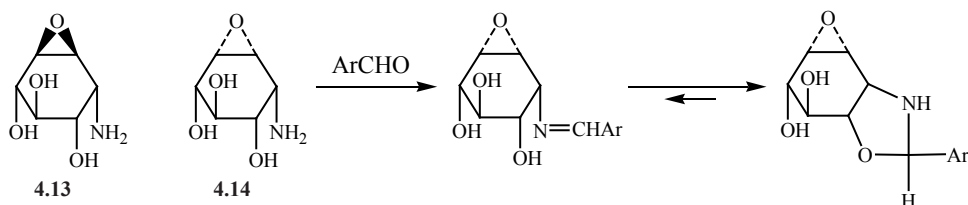


Этот таутомерный процесс влияет на реакционную способность и синтетическую применимость соединений. Для таутомерного равновесия оксазолидинов (и тетрагидро-1,3-оксазинов) установлена линейная корреляция между значением $\log K$ и характером заместителей в бензольном кольце. Соединения с электроноакцепторными заместителями (X) в бензольном кольце существуют предпочтительно в виде циклических таутомеров. На таутомерное равновесие оказывает также влияние характер 4-алкильного заместителя, рост объема которого увеличивает содержание циклического таутомера в равновесии с участием оксазолидинов [35]. Ряд аналогичных наблюдений выполнен при изучении других оксазолидинов [36–38].

В работе [36] сделаны обобщения о характере структур и предпочтительных таутомерных формах продуктов взаимодействия этаноламина и 2-амино-3-метилбутанола-3 с различными карбонилсодержащими соединениями. В [37] показано, что для 3,4,4-триметил-1,3-оксазолидинов при -78°C (ТГФ) характерно присутствие енаминных таутомерных форм (**4.12**, $\text{X} = \text{CN}$, COOEt):

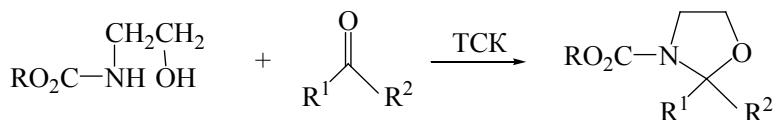


Показательно, что таутомерия оксазолидинов открыла подход к их получению на основе эпоксидных соединений, в частности, производных стереоизомерных кондураминов (**4.13**, **4.14**) [38].



В результате изучения взаимодействия β -гидроксиалкилкарбаматов с различными карбонильными соединениями в присутствии толуолсульфокислоты (ТСК) сформулирован ряд важных выводов, касающихся связи структуры реагентов с их реакционной способностью. Авторы [39] пришли к основополагающему выво-

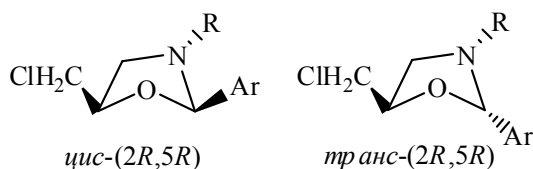
ду о важности стерического (а не стереоэлектронного) фактора в осуществлении этих реакций. Найдено, что *n*-метокси- и *n*-нитробензальдегид вступают в реакцию с близкими скоростями, в то время как нитрогруппа в *орто*-положении препятствует протеканию реакций.



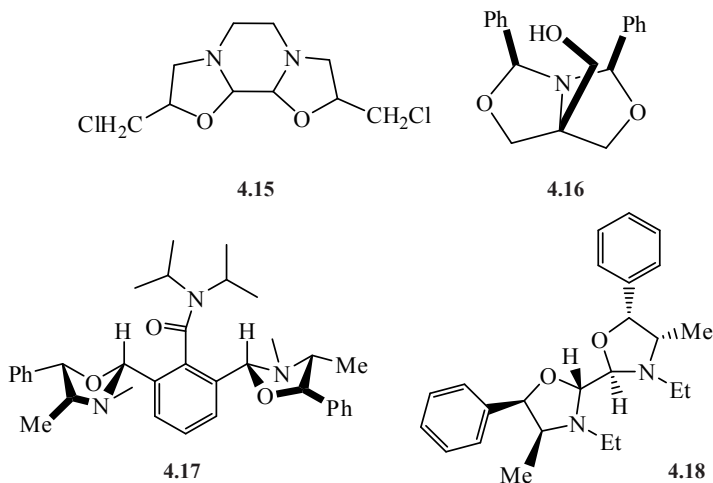
Авторы привели порядок реакционной способности карбонильных соединений: алифатические альдегиды > ароматические альдегиды > алифатические кетоны > ароматические кетоны.

В последние годы появились результаты исследования смесей гетероциклических продуктов с использованием жидкостной хроматографии [40]. В многочисленных работах приведены результаты измерения ИК-спектров оксазолидинов, почти неразличимых для *цис*- и *транс*-форм. В спектрах [41] отмечены полосы в областях 1 168–1 160, 1 135–1 115 и 1 110–1 085 см⁻¹, появление которых отнесено к колебаниям O–C–N-фрагмента.

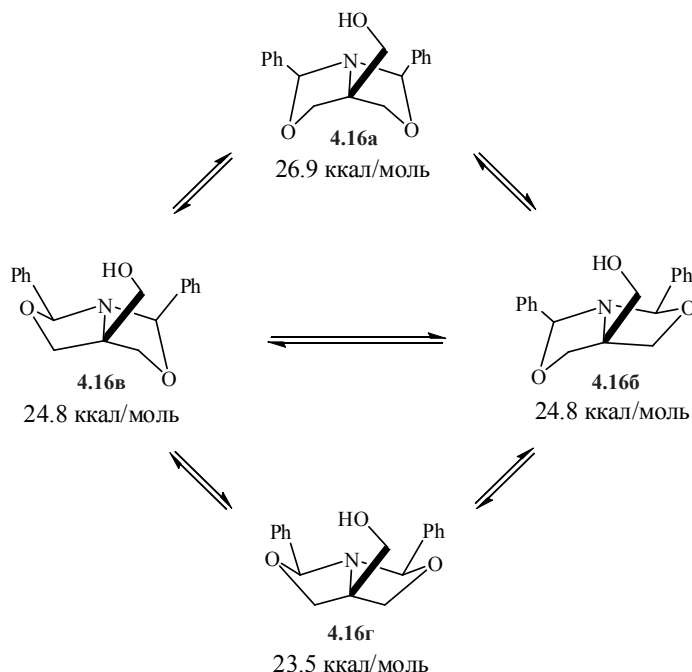
Подробный анализ спектров ЯМР ¹H оксазолидинов приведен в работах [42–47], спектры относятся к продуктам превращения эпоксидов различных групп. В ряде случаев для подтверждения структур гетероциклов использованы двумерные спектры [48]. С использованием спектров и результатов квантово-химических расчетов подтверждена предпочтительность *цис*-(2*R*,5*R*)-конфигурации для 2,3-диарил-5-хлорметил-1,3-оксазолидинов [47]. DFT-расчеты положены в основу других оксазолидинов [48].



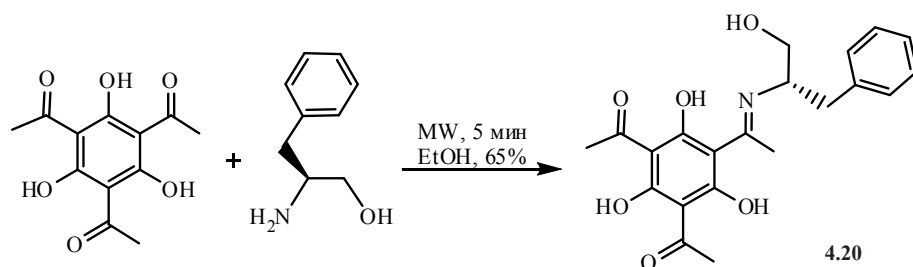
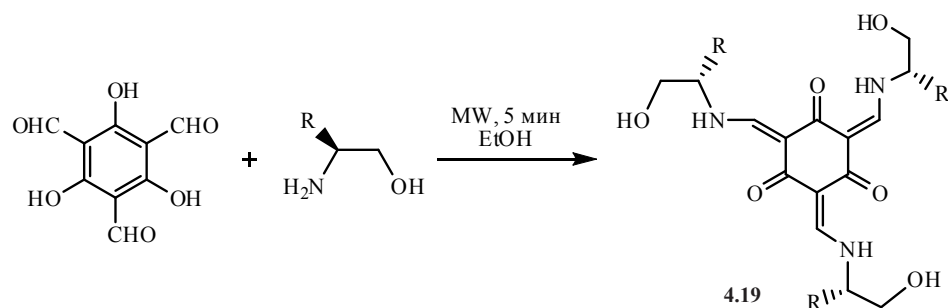
В работах [40; 44; 48–52] для подтверждения структур 1,3-оксазолидинов использованы данные рентгеноструктурных исследований. К настоящему моменту получены более сложные структуры, включающие оксазолидиновые фрагменты (4.15) [53], (4.16) [50], (4.17) [51], (4.18) [15].

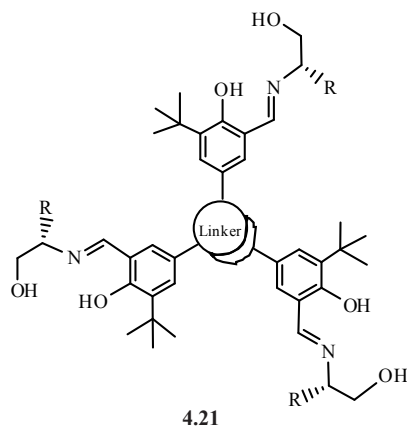


Конформационный анализ соединения (**4.16**) осуществлен методом ЯМР ^1H , результаты его изучения представлены на следующей схеме [50]:

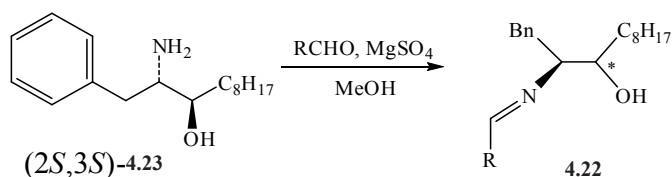


Основания Шиффа на основе оптически активных аминоспиртов представляют собой интермедиаты (**4.19**, **4.20**) из которых созданы комплексы (**4.21**) [54; 55] ванадия для энантиоселективного окисления прохиральных сульфидов пероксидом водорода.

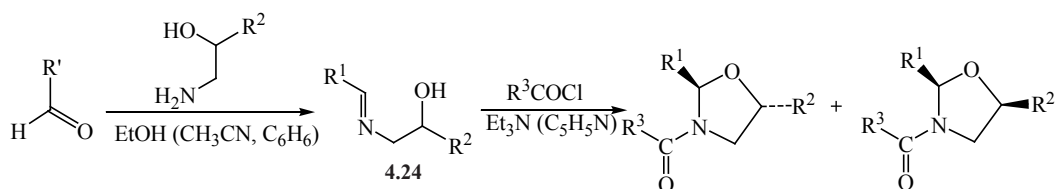




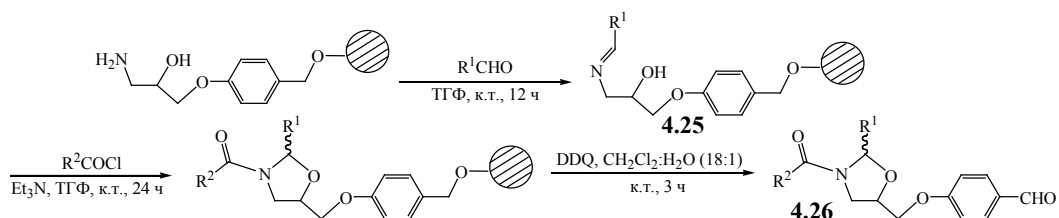
Оптически активные шиффовы основания (**4.22**), полученные из аминоспиртов (**4.23**), катализируют реакции алкилирования альдегидов диэтилцинком [56].



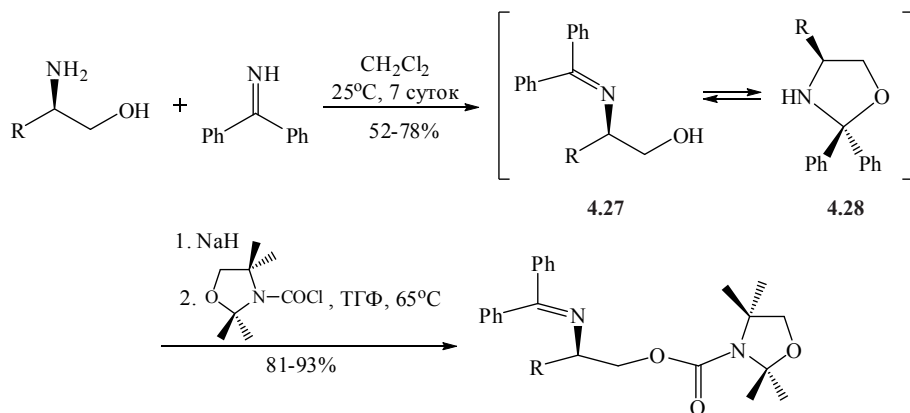
Считают, что с промежуточным образованием иминов (**4.24**) протекает замыкание оксазолидинового цикла [57]. Роль карбонилхлоридов в циклообразовании способны сыграть сульфонилхлориды, изоцианаты и изотиоцианаты [57].



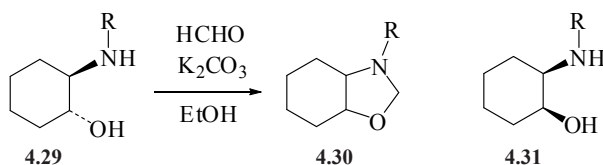
Имин (**4.25**) явился активным интермедиатом в твердофазном синтезе производных 1,3-оксазолидина в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров (**4.26**) [58].



Атом азота имина может быть привнесен реагентом, при этом наблюдается таутомерная смесь алкилиденаминоспирта (**4.27**, R = Et, Bn) и соответствующего 1,3-оксазолидина (**4.28**). Последующее О-ацилирование действием 2,2,4,4-тетраметил-1,3-оксазолидин-3-карбонилхлорида проведено с участием гидроксида натрия [59]:

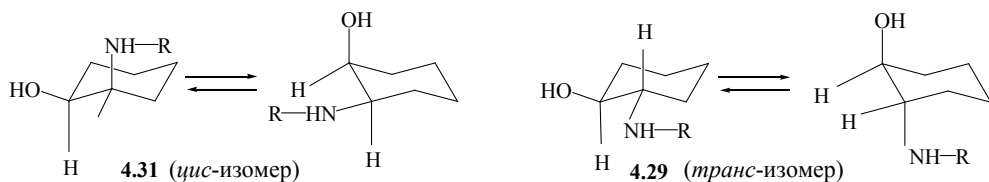


Привлекли внимание вопросы, связанные с изучением стереохимических особенностей циклических субстратов. Чешские исследователи Блага и Коварж изучали взаимодействие 2-алкиламиноциклогексанолов с формальдегидом [41; 60]. *транс*-2-Метиламиноциклогексанол (**4.29**, R = CH₃) был превращен в оксазолидин (**4.30**) в этаноле при встряхивании с 37 % водным раствором формальдегида в присутствии карбоната калия.



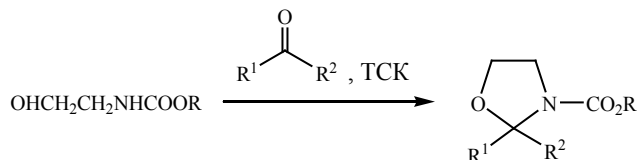
Позднее 1,3-оксазолидины были синтезированы на основе *транс*- и *цис*-форм аминциклогексанолов (**4.29**, **4.31**, R = H, CH₃, CH₂C₆H₅) и *n*-нитробензальдегида с выходами 65–95 %; оксазолидины на основе *транс*-аминоспиртов проявили заметно меньшую устойчивость и более высокую скорость сольволиза [41].

Замечены различия в химическом поведении *цис*- и *транс*- аминциклогексанолов (**4.31**, **4.29**).

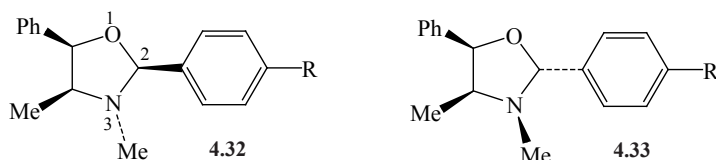


Оказалось, что *цис*-изомеры (**4.31**) быстро взаимодействуют с альдегидами и кетонами с хорошими выходами соответствующих оксазолидинов. Напротив, *транс*-изомеры реагируют с кетонами очень медленно и не образуют оксазолидинов. Например, после кипячения *транс*-изомера (**4.29**) с ацетоном или цикlopentanолом в течение 20 ч были выделены в основном исходные соединения, а продолжительность реакций с альдегидами превышает такую для *цис*-изомеров. Подобное различие выглядит неожиданно в свете известных представлений о конверсии неплоских форм аминоспиртов (**4.29**, **4.31**).

Обширная группа N-карбалкоксиязолидинов на основе ациклических аминоспиртов была описана в работе [39].



Важными объектами для изучения стереохимических особенностей замыкания оксазолидинового цикла являются оптически активные *l*-эфедрин и *d*-псевдоэфедрин [52]. Их взаимодействие с карбонильными соединениями протекает неоднозначно; в зависимости от природы растворителя и условий реакций образуются либо единственные продукты, либо смеси диастереоизомеров [61; 62]. По данным [7; 63], стереохимические результаты взаимодействия (–)-эфедрина с альдегидами ароматического ряда зависят от характера заместителя в бензольном кольце. В реакции этого аминоспирта с бензальдегидом и его *n*-метоксианалогом изомеры (4.32) и (4.33) образуются с преимуществом первого (90 % и более), а присутствие электроноакцепторных заместителей (*n*-CN, *n*-NO₂) приводит к первоначальному равному вкладу стереоизомеров и последующему преимуществу изомера с (*S*)-конфигурацией атома C².



Высокая стереоселективность образования оксазолидинов с (2*S*)-конфигурацией из (–)-эфедрина, (–)-псевдоэфедрина в реакциях с ароматическими альдегидами и ацетальдегидом в результате анализа молекулярных моделей эпимеров объяснена авторами [7; 64] действием термодинамического контроля.

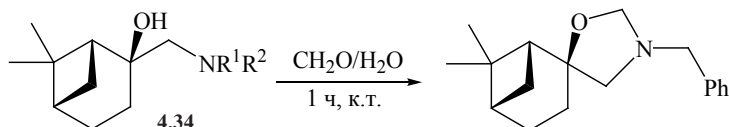
4.3. СИНТЕЗ ОКСАЗОЛИДИНОВ ИЗ АМИНОСПИРТОВ. РЕАГЕНТЫ И КАТАЛИЗАТОРЫ. ДРУГИЕ МЕТОДЫ

В качестве элетрофильных реагентов, используемых для гетероциклизации бинуклеофильных вициальных аминоспиртов, пригодны соединения различных групп (альдегиды, кетоны), соединения с несколькими карбонильными группами (диальдегиды, дикетоны, альдегидо- и кетокарбоновые кислоты, ангидриды кислот), ацетали, полуацетали, триалкилформаты и др.

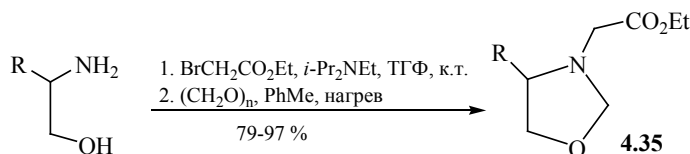
Образование оксазолидинов, оксазолидинонов, а также других азотсодержащих пяти- и шестичленных гетероциклических систем на основе аминоспиртов – одно из наиболее привлекательных направлений органического синтеза [15; 33].

4.3.1. Взаимодействие аминоспиртов с альдегидами и кетонами

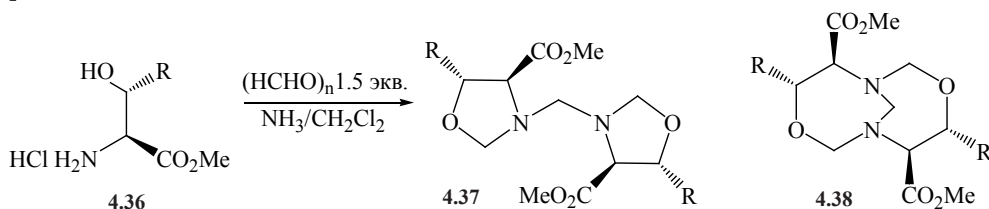
Взаимодействие аминоспиртов с формальдегидом обычно не требует специальных катализаторов, однако в ряде случаев протекает необычно [65–68]. Гетероциклизация аминоспирта (4.34, R¹, R² = CH₂Ph, R¹ = Me, R² = CH₂Ph) сопровождается N-деалкилированием [66].



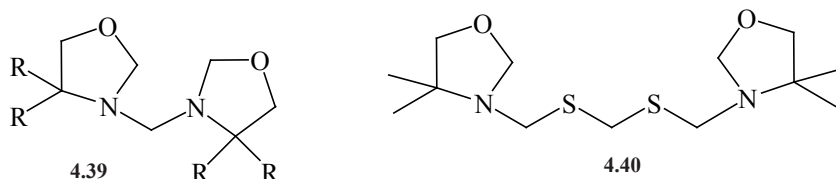
В работе [69] осуществлено предварительное алкилирование аминокспирта по атому азота; хиральные оксазолидины (**4.35**, R = Ph, *i*-Bu, *i*-Pr, Bn) получены по следующей схеме:



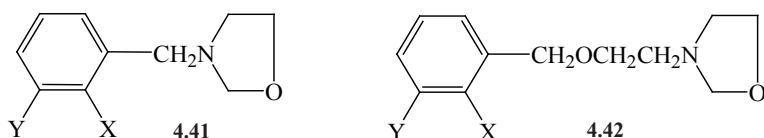
В реакциях с *L*-серином и *L*-треонином (**4.36**, R = H, CH₃) кроме ожидаемых бис(оксазолинов) (**4.37**) получены аддукты (**4.38**), структура соединений подтверждена данными спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и рентгеноструктурного анализа [67; 68; 70].



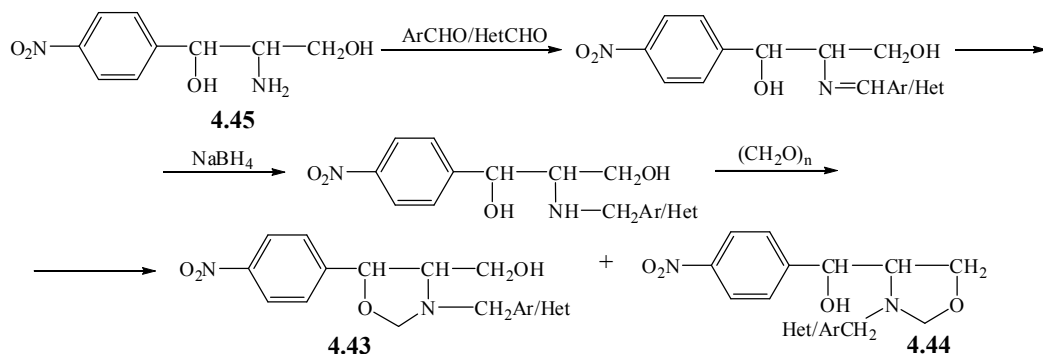
Родственные структуры (**4.39**, R = H, CH₃) получены [71] взаимодействием аминокспиртов с 2 экв. формальдегида. При добавлении NaSH в реакции с этаноламином получено соединение (**4.40**).



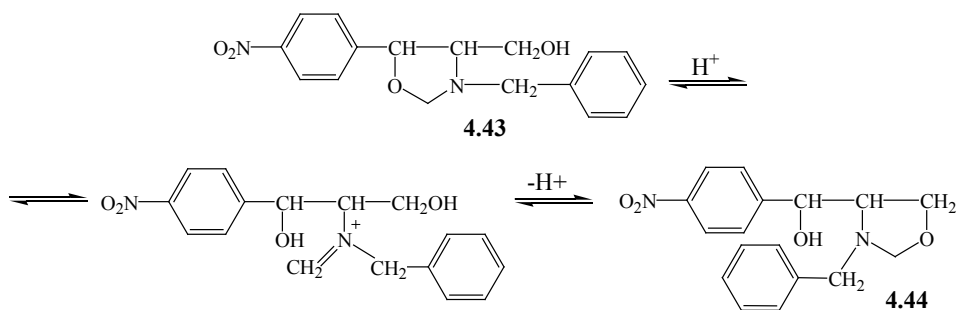
Действием параформа на аминокспирты синтезированы соединения (**4.41**, **4.42**, X = H, F, Y = H, Cl) [65].



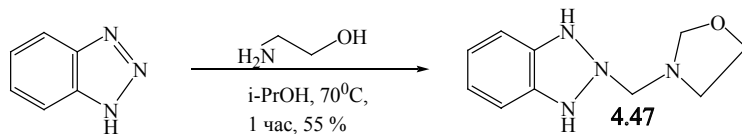
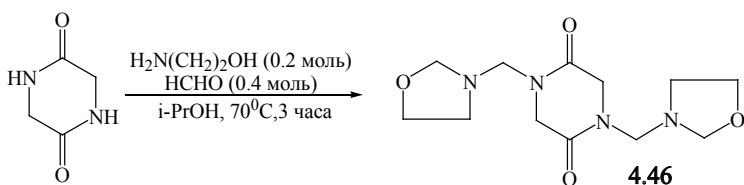
Оксазолидины (**4.43**, **4.44**) получены с использованием параформальдегида на основе (+)-(1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиола (**4.45**), побочного продукта синтеза антибиотика левомецитина и некоторых ароматических и гетероциклических альдегидов [42].



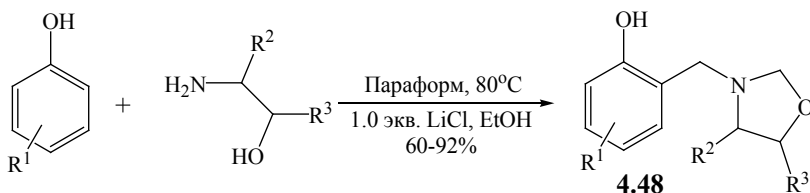
Для случая ($\text{Ar} = \text{Ph}$) соотношение оксазолидинов (**4.43**, **4.44**) составляет 63 : 37 по данным ЯМР ^1H (400 МГц). Авторами предложена схема превращения оксазолидинов (**4.43** $\rightarrow$ **4.44**):



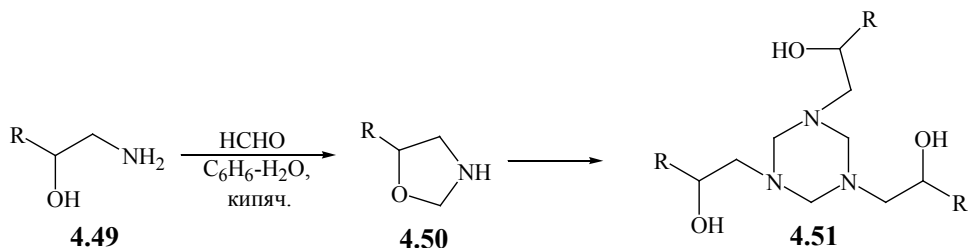
В 2001 г. А. Г. Корепиным с сотрудниками реализован новый вариант реакции Манниха с участием аминспиртов (аминоэтанола и 3-аминопропанола), которые при взаимодействии с формальдегидом и СН- или NH-кислотами образуют 4-замещенные оксазолидины или тетрагидро-1,3-оксазины [72]. По сравнению с легко осуществленными синтезами тетрагидро-1,3-оксазинов получение оксазолидинов затруднено и удалось только для производных 2,5-дикетопиперазина и бензотиазола (**4.46**, **4.47**).



Генерирование и последующее превращение карбонильной группы имеет место при получении N-бензилзамещенных оксазолидинов (**4.48**) в мультикомпонентной реакции Манниха [73]. Значительно менее эффективно проявили себя такие кислоты Льюиса как бромид, трифлат, хлорат лития, хлориды цинка и меди.



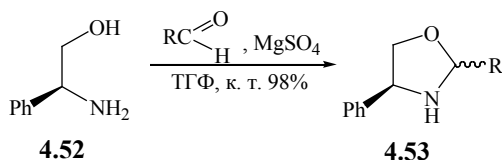
Взаимодействие амина (**4.49**, $\text{R} = \text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}=\text{CH}_2$) с формальдегидом приводит к оксазолидину (**4.50**), последний подвергается тримеризации с образованием триазина (**4.51**) [43]. Авторы считают, что этому превращению содействует присутствие первичной аминогруппы. Попытка выделения триазина перегонкой в вакууме сопровождается его частичной декомпозицией в оксазолидин (**4.50**).



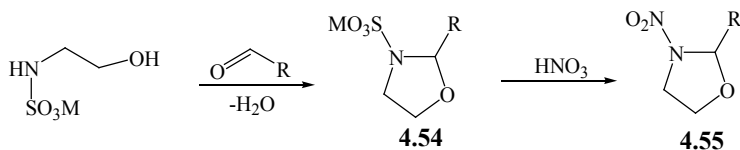
В [74; 75] замыкание гетероцикла проводят действием формальдегида в присутствии диметил- или триметилфосфита на *R*-(-)-фенилглицинол.



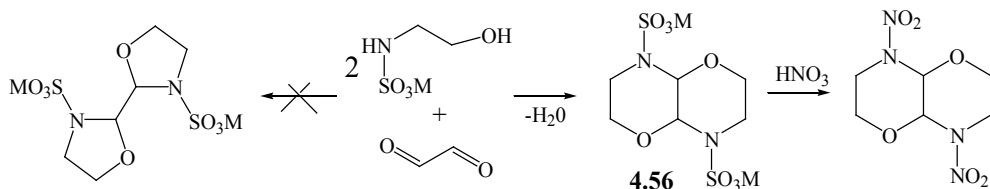
Наряду с формальдегидом в качестве электрофильной составляющей используют разнообразные альдегиды [43; 76–78]. Взаимодействием пропионового и масляного альдегидов с соединением (4.52) получены оксазолидины (4.53), послужившие основой для синтеза энантимерно чистых производных пипекотиновых кислот [79].



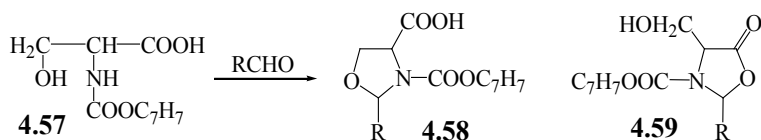
Взаимодействие β -гидроксисульфаматов с альдегидами требует лишь определенного значения pH реакционной среды [80]. Оксазолидины (4.54, $\text{R} = \text{CH}_2\text{Cl}$, CHBr_2 , $\text{M} = \text{K}$, Na) легко превращаются в 2-замещенные *N*-нитрооксазолидины (4.55).



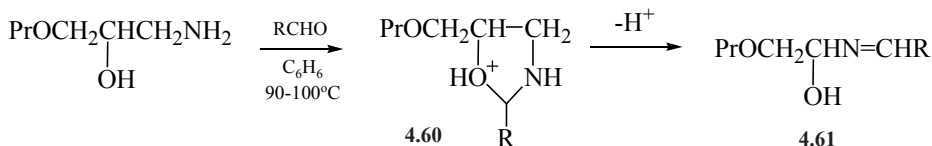
Ацетальдегид не вступает в подобную реакцию, в отличие от активного глиоксаля, который превращается в пергидро[1,4]оксазины (4.56).



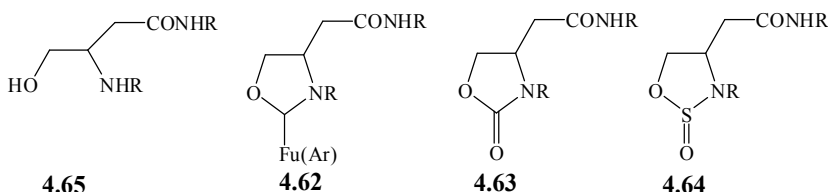
Показано, что прохождение реакции может для некоторых субстратов зависеть от характера реакционной среды. Так, взаимодействие карбобензоксисерина (4.57) с альдегидами приводит в кислой и нейтральной средах к оксазолидину (4.58) и оксазолидинону (4.59) [39].



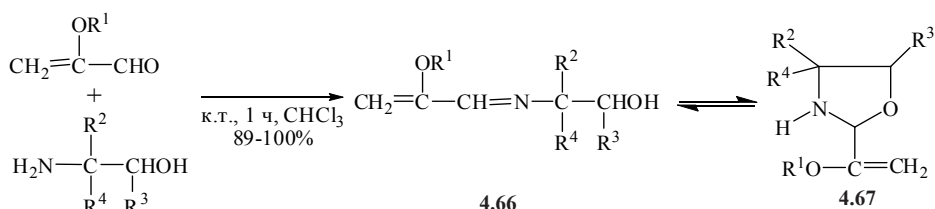
В [81] методом ЯМР ^1H продемонстрировано образование смесей оксазолидинов (**4.60**) и иминов (**4.61**, $\text{R} = \text{Me}, \text{Pr}, \text{Ph}$) при взаимодействии аминокспирта с альдегидами. Отношение (**4.60** : **4.61**), по мнению авторов, зависит от природы заместителя R в молекуле альдегида – увеличение его объема препятствует гетероциклизации.



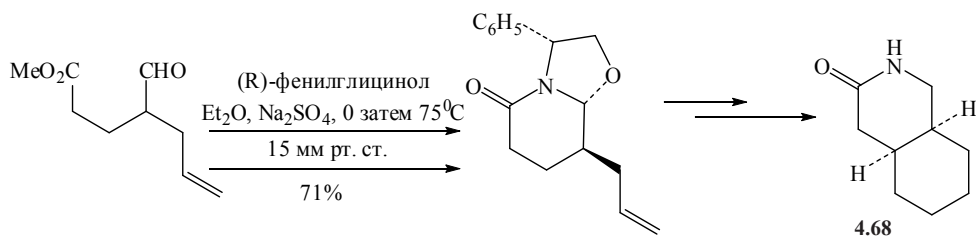
В [33] для синтеза соединений (**4.62–4.64**) и других использованы 3-амино-4-гидроксипропанамины (**4.65**), полученные на основе продуктов реакции 2(5H)-фуранона с первичными аминами. Установлена региоселективность реакции с сохранением амидного фрагмента.



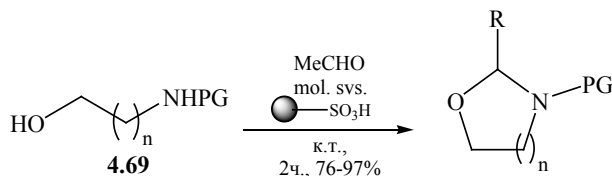
В [77] описано взаимодействие непредельных альдегидов (2-алкоксипропена-лей с 2-аминоалканолами; получена таутомерная смесь иминоалкоголей (**4.66**, $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}$) и 2-(1-алкоксивинил) оксазолидинов (**4.67**). Наряду с приведенными ниже условиями авторами использовано микроволновое излучение (1–5 мин). Вклад иминной таутомерной формы возрастает с увеличением полярности растворителя (CDCl_3 , CD_3OD , $\text{DMSO}-d_6$, D_2O) и ростом температуры. Присутствие алкильных заместителей увеличивает стабильность циклического таутомера [77].



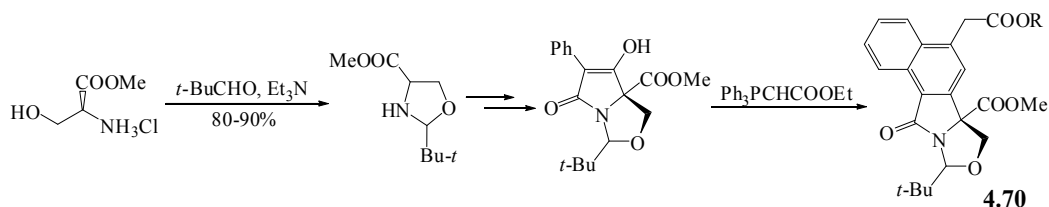
С помощью оксазолина разработан удобный метод синтеза *цис*-пергидроизохинолинона (**4.68**), строительного блока для конструирования ингибитора ВИЧ-протеазы нелфинавира [82].



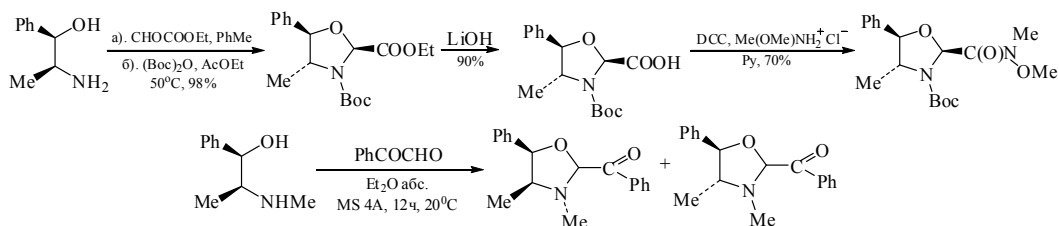
В работе [83] Р. Бейтс с сотрудниками использовали защищенные по азоту аминокспирты (**4.69**, $n = 1, 2$, $\text{PG} = \text{Ts}, \text{CO}_2\text{Me}$) и закрепленный на полимере катализатор:



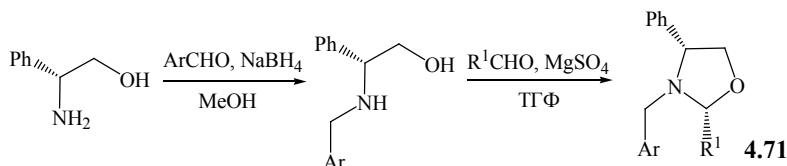
Полученные по приведенной схеме оксазолидины стали основой удобного синтеза энантиооднородных бензо[*e*]изоиндолинонов (**4.70**) [84].



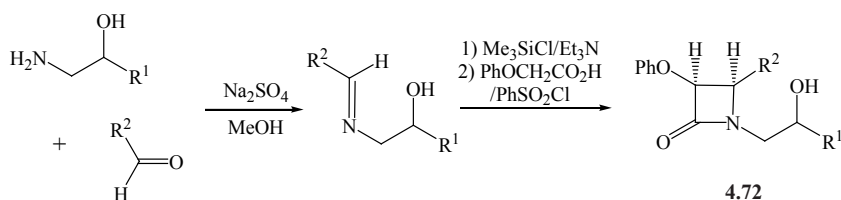
Поскольку особый интерес привлекли соединения с карбонильной группой у атома C² в молекулах оксазолидинов, в работах [85; 86] изучены реакции аминокспиртов с этилглиоксидом и фенилглиоксидом. Последнюю реакцию проводили также в толуоле при кипячении в присутствии ионообменной смолы Amberlyst-15 (2 ч, азеотропная отгонка воды). Кроме формалина наиболее успешно проявили себя в реакциях ароматические альдегиды, хотя не вызывающие сомнений сравнительные данные отсутствуют.



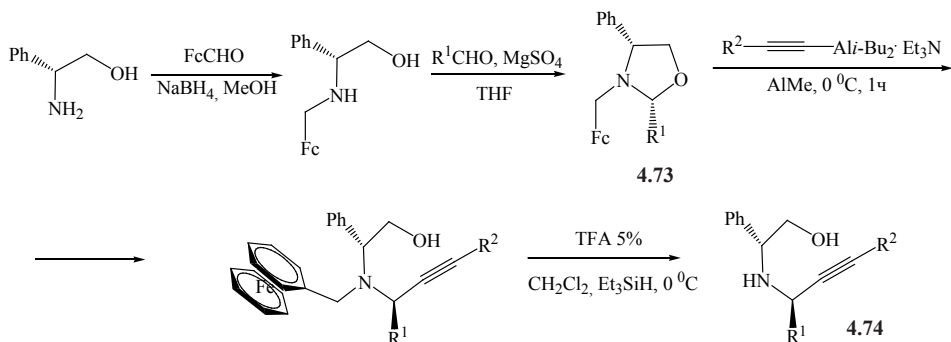
В работе [76] описан синтез стереохимически однородных оксазолидинов (**4.71**), проведенный с использованием последовательно альдегидов ароматического и жирного рядов.



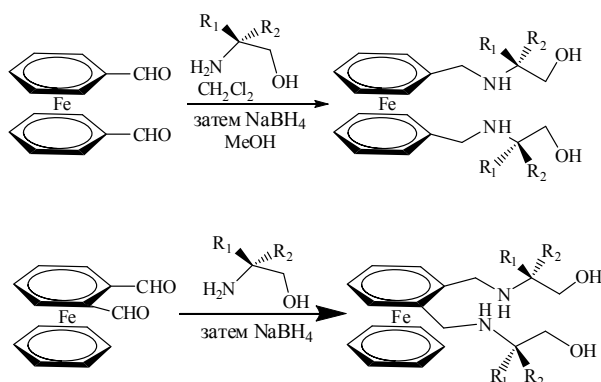
В иных условиях в качестве продуктов получены азетидиноны (**4.72**) [87].



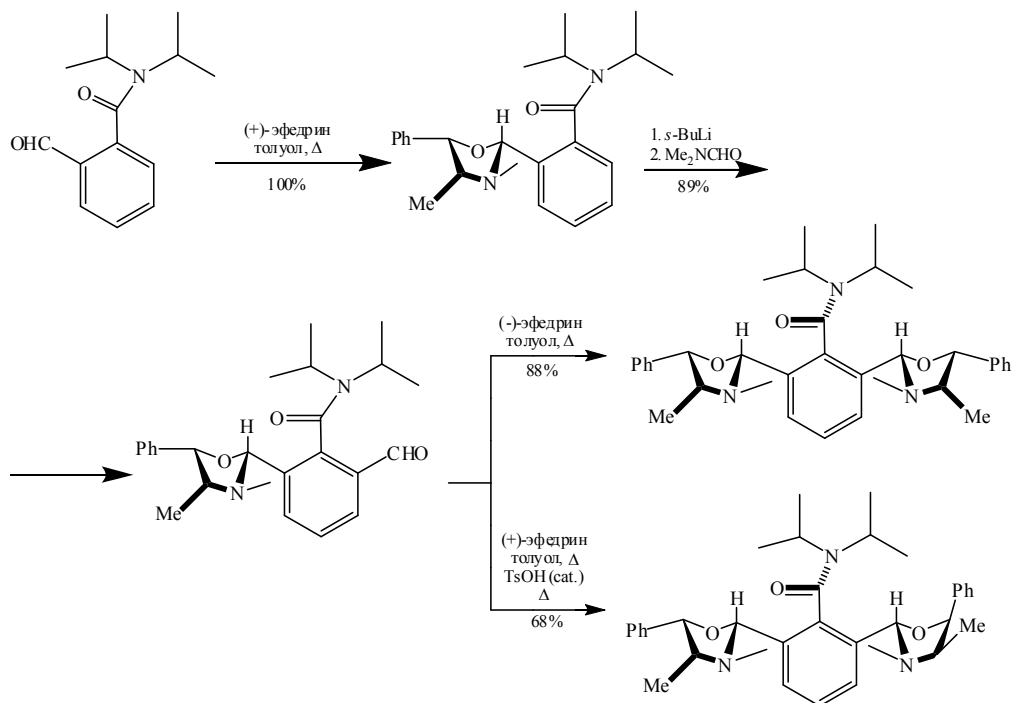
Оксазолидин (**4.73**), ($R' = \text{CH}_3, (\text{CH}_2)_2\text{Ph}, 2\text{-фурил}, 3\text{-пиридил}$) с остатком ферроцена использован для синтеза стереохимически индивидуальных аминокспиртов (**4.74**) в результате удаления ферроценметильной защитной группы.



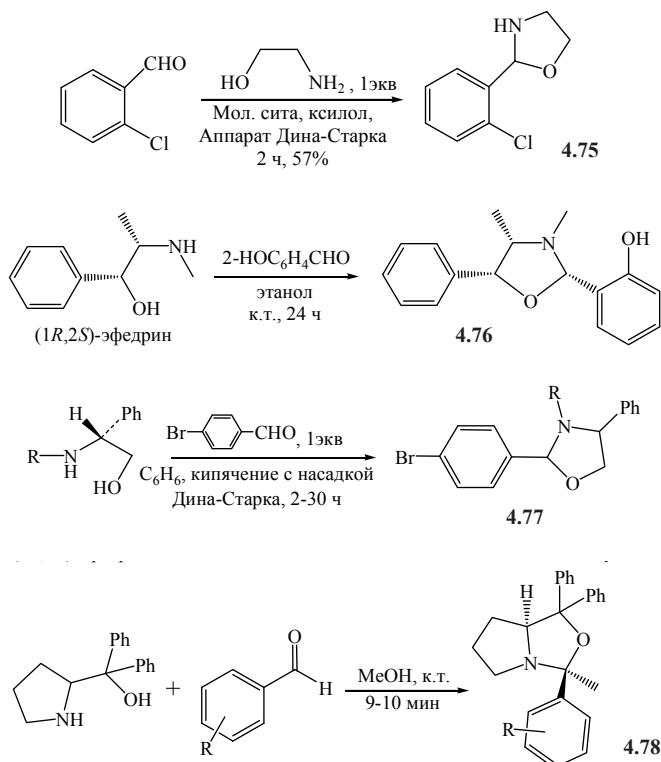
В связи с установленной антитуберкулезной активностью ферроцендиамин-ноалкоголей и диаминов было обнаружено, что не все попытки синтеза подобных соединений соответствовали ожиданиям и приводили к получению оксазолидинов [88].



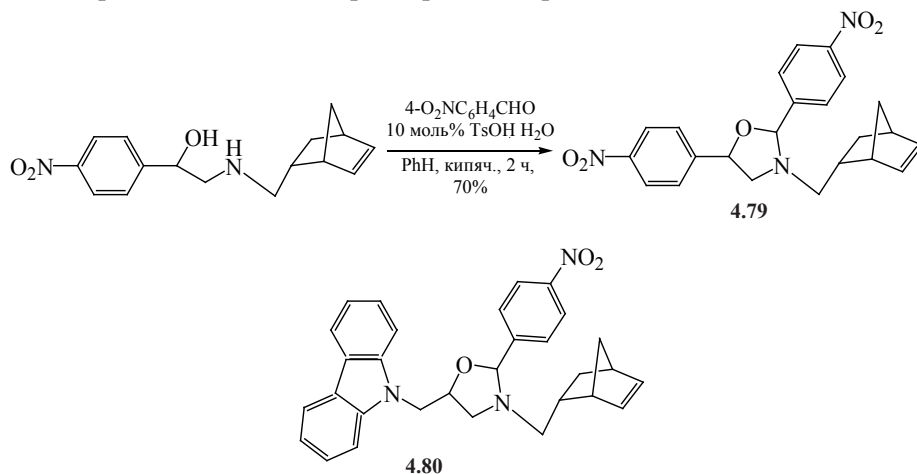
Д. Клайден с сотрудниками [51] предприняли поочередное введение и трансформацию альдегидных групп и энантиомерных (+)- и (-)-эфедринов:



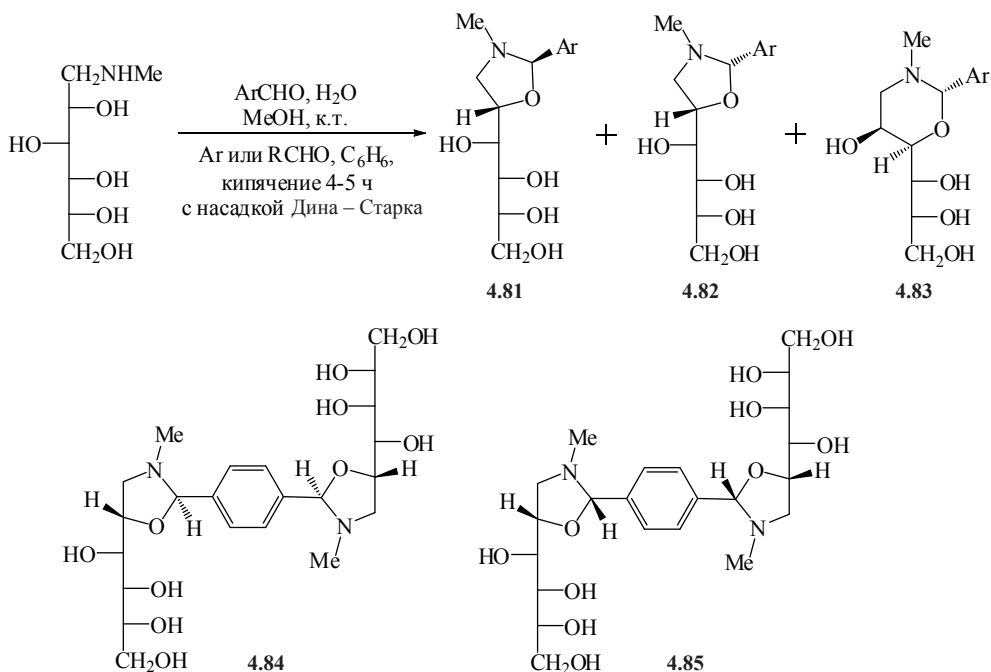
В работах самого последнего времени достаточно примеров такого рода [49; 89–93]. Для подтверждения структуры оксазолидинов (**4.75–4.77**) и других выполнены рентгеноструктурные исследования [49; 68; 90; 94; 95]. Соединение (**4.78**) проявило свойства лиганда в реакциях асимметрического синтеза [91].



В 2009 г. впервые описано взаимодействие с 4-нитробензальдегидом аминокспиртов с норборненовыми фрагментами [96]. Структура оксазолидинов (**4.79**, **4.80**) подтверждена анализом параметров спектров ЯМР ^1H .

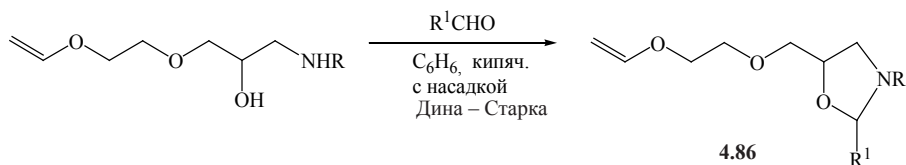


Описано [14] образование С-гликозилированных 1,3-оксазолидинов в реакциях N-метил-D-глюкозамина с ароматическими альдегидами (заместители в бензольном кольце 4- NO_2 , 3-MeO, 3-Br, 4-Cl, 4-MeO, 2-OH, 4-CHO и др.). Синтезированы оксазолидины (**4.81**, **4.82**) и изомерный оксазин (**4.83**).



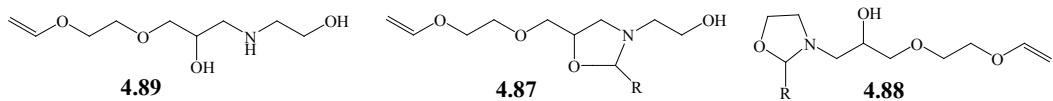
На основе бифункционального альдегида получены как индивидуальный продукт (4.84), так и смесь стереоизомеров (4.84, 4.85) и изолированного бис-тетрагидро-1,3-оксазина в отношении 62 : 22 : 12. Тщательно измерены параметры спектров ЯМР ^1H и ^{13}C многочисленных оксазетероциклов, определена абсолютная конфигурация при атоме C^2 хиральных оксазолидинов, изучена изомеризация *цис*- и *транс*-оксазолидинов с промежуточным образованием иминиевых форм [14]. Одностадийное взаимодействие N-метиламинополиолов и ароматических альдегидов происходит в обход шиффовых оснований. В этой работе проведены расчеты стабильности изомеров (4.81–4.83) по методам DFT в газовой фазе (B3LYP/6-31G*), а также PCM (B3LYP/6-31G*) по модели SCRF, и приведены ряды относительной энергии в газовой фазе ($4.83 < 4.81 < 4.82$) и ДМКО ($4.81 < 4.83 < 4.82$). Поскольку реальное соотношение продуктов $4.81 > 4.82 > 4.83$ (40 : 35 : 25) не совпадает с уровнем их термодинамической стабильности, сделан вывод о кинетическом контроле реакцией. Предложенный в [14] механизм не имеет отношения к превращениям шиффовых оснований.

В [43; 97] описан синтез эквимольных смесей *цис*- и *транс*-3-алкил-5-(2-винилоксиэтоксиметил)-2-[3(4)-пиридил]-1,3-оксазолидинов (4.86, $\text{R} = \text{Me}$, Bu , $(\text{CH}_2)_2\text{OEt}$, $(\text{CH}_2)_2\text{OCH}=\text{CH}_2$) с использованием 3- и 4-пиридинкарбальдегидов, а также циклогексанона.

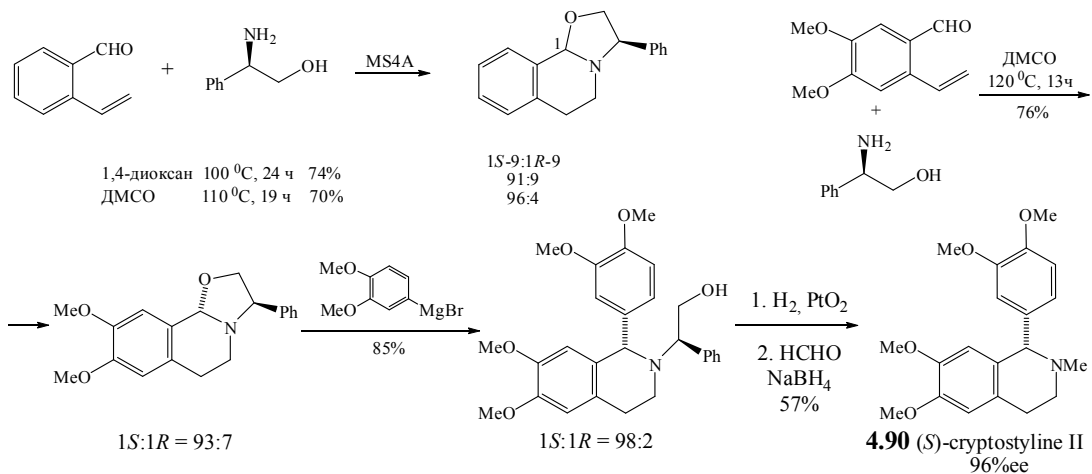


Апробировано действие катализаторов (*n*-толуолсульфо- и ортофосфорной кислот). Состав смеси изомерных оксазолидинов установлен методом ЯМР ^1H (400 МГц); наиболее показательными являются неэквивалентные ядра C^2 изомер-

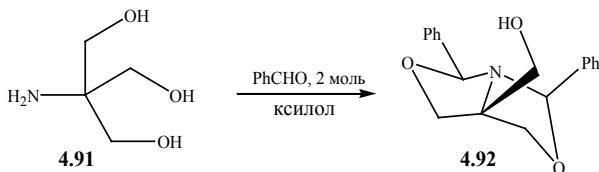
ных соединений ($\delta = 4.68\text{--}5.07$ м.д.) Этим же методом подтверждено образование двух структурных изомеров (**4.87**, **4.88**) из аминок спирта (**4.89**).



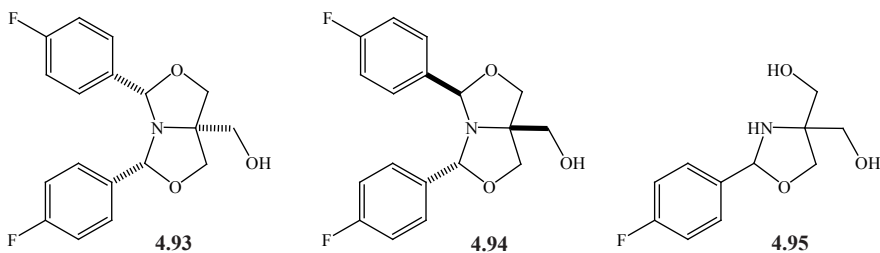
Присутствие дополнительных центров приводит в ряде случаев к ценным полигетероароматическим системам [93], например (*S*)-криптостилину II (4.90).



В реакции TRIS (**4.91**) с бензальдегидом получен аддукт со структурой *цис*-2,8-дифенил-5-гидроксиметил-1-аза-3,7-диоксабицикло[3.3.0]октана (**4.92**), что подтверждено рентгеноструктурным методом [68].

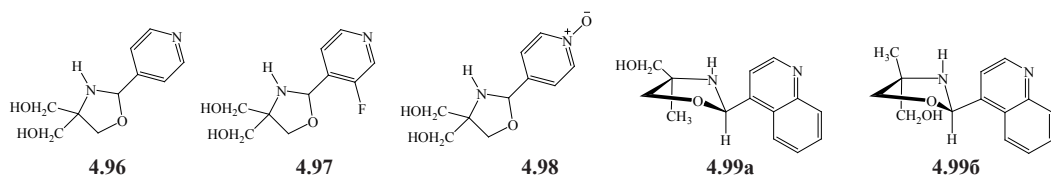


Взаимодействие аминспирта (**4.91**) с 4-фторфенилбензальдегидом (2 экв) привело к смеси соединений (**4.93-4.95**) с выходами 66, 5 и 21 %, структура которых подтверждена рентгеноструктурными данными [40].

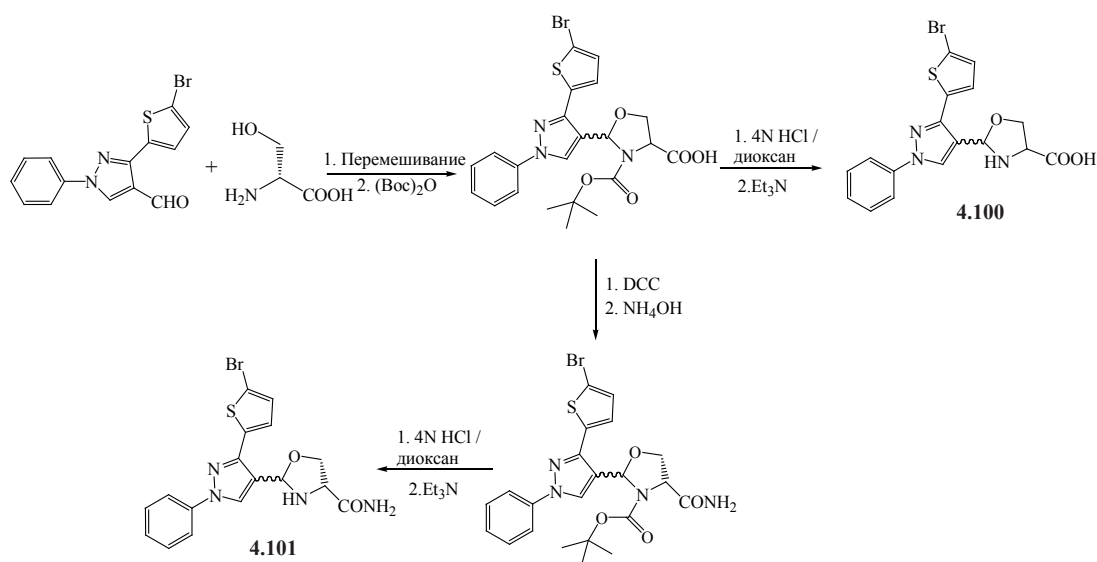


В одной из последних работ Р. Мартинеса с сотрудниками [48] изучено взаимодействие того же амина с формил-, 3-фтор-4-формилпиридином и 4-формилпиридиноксидом, приводящее к оксазолидинам (**4.96–4.98**). После добавления альдегидов в метаноле к водному раствору амина смесь перемешивают при комнатной тем-

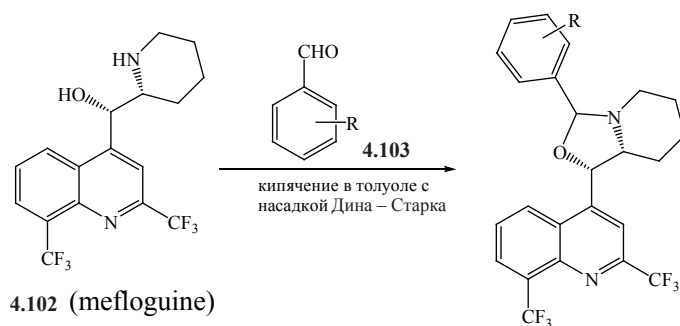
платуре до выпадения кристаллических продуктов (**4.96–4.98**). Оксазолидин (**4.99**) изучен как смесь диастереомеров (54 : 46), являющихся результатом присутствия двух стереогенных центров [48].



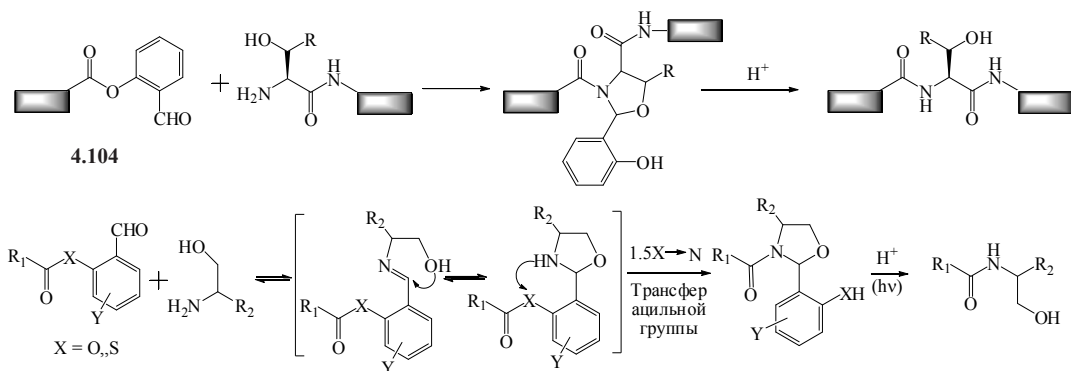
Разработан дизайн и проведен синтез нескольких замещенных 1*H*-пиразолоксоазазолидинов (**4.100**, **4.101**) как противовоспалительных и антимикробных агентов [98].



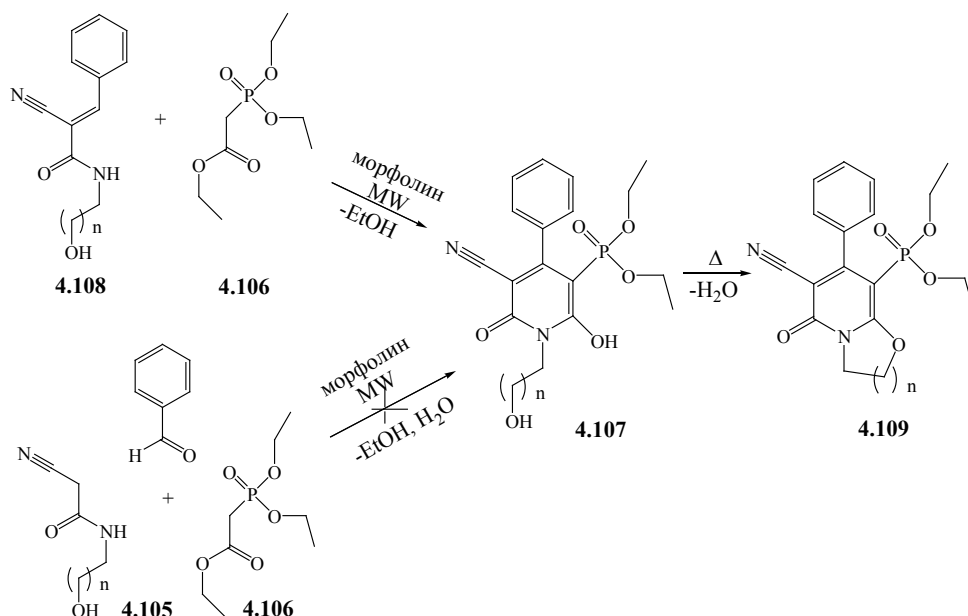
В 2010 г. в Бразилии осуществлен синтез и установлена антитуберкулезная активность новых производных мефлохина (**4.102**) и ароматических альдегидов (**4.103**, R = H, NO₂, OMe, OH, F, Cl, Br) [94].



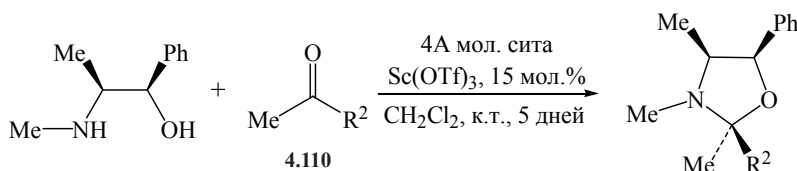
Закрепленный на полимерной обложке эфир (**4.104**) с фрагментом салицилового альдегида служит для хемоселективного конструирования пептидных полимерных цепей с оксазолидиновыми интермедиатами [99].



В [100] отмечена невозможность проведения трехкомпонентной реакции аминоспирта (4.105) с бензальдегидом и эфиром (4.106). Однако фосфорилированные N-замещенные пиридины (4.107, $n = 1, 2$) получены по альтернативному пути взаимодействием соединений (4.108, 4.106) в условиях активации микроволновым облучением. Нагревание замещенного пиридина приводит к гетероциклизации аминоспирта с образованием оксазолидина (4.109, $n = 1$).

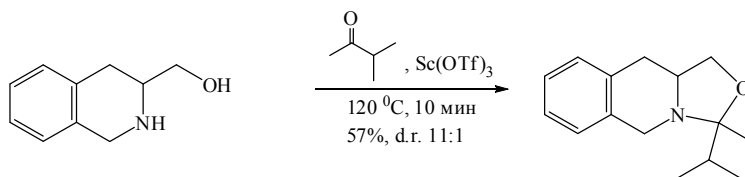


Наряду с альдегидами различных групп при получении оксазолидинов используют также кетоны. Реакции эфедрина и псевдоэфедрина с кетонами (4.110, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{Alk, Ar}$) завершаются с высокими выходами в следующих условиях [101]:

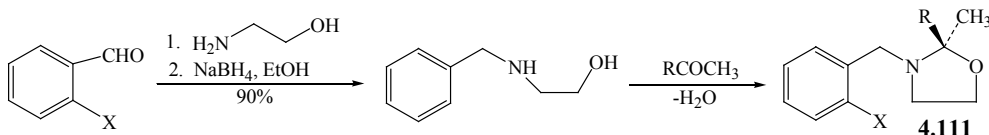


Взаимодействие обоих аминоспиртов с метилизопропилкетонам в указанных условиях продолжается две недели, а при кипячении в дихлорэтано – два дня. В [102] описано взаимодействие упомянутых аминоспиртов с обширной груп-

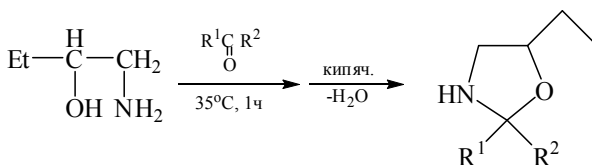
пой кетонов ($R^2 = \text{Et}, i\text{-Pr}$, циклогексил, фенил, бензил, 2-пиридил) в присутствии $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, а также в условиях микроволнового облучения в отсутствие растворителей при 100°C . Наряду с эфедрином и псевдоэфедрином в реакции изучен 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-илметанол [102].



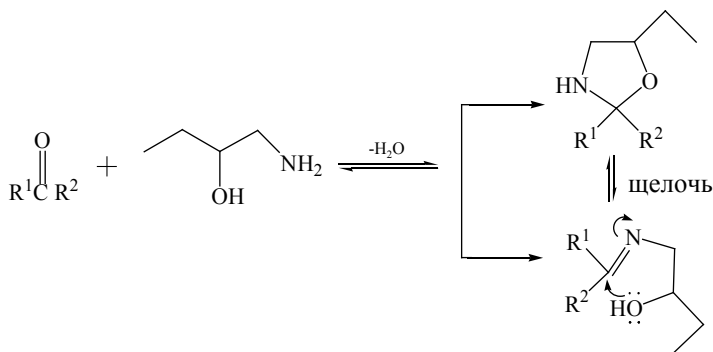
В [103] предложена твердофазная методика образования оксазолидинов. Новые оксазолидины (**4.111**, $X = \text{Br}, \text{I}$, $R = \text{Ph}$, $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, 4-Py , EtO_2C) описаны в [104] как результат взаимодействия приведенных соединений по следующей схеме:



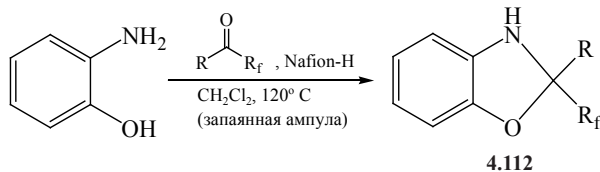
В работе [95] описано получение оксазолидинов, включающих во втором положении различные заместители, с участием ацетона, диэтилкетона, цикlopentanона в одnoreакторном процессе.



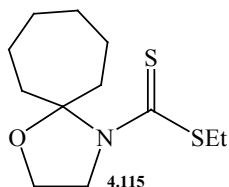
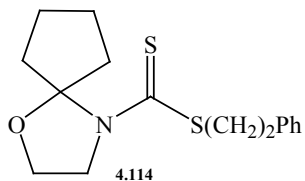
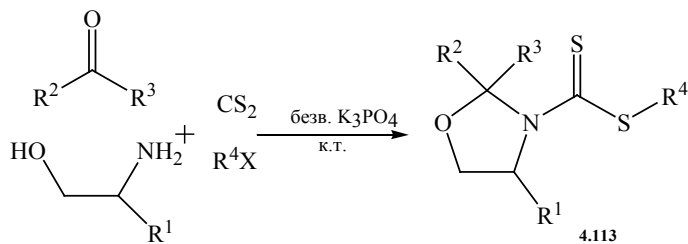
Как и в других подобных реакциях, авторы предполагают равновесие двух таутомерных форм – имина и оксазолидина.



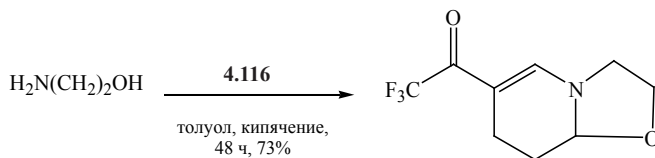
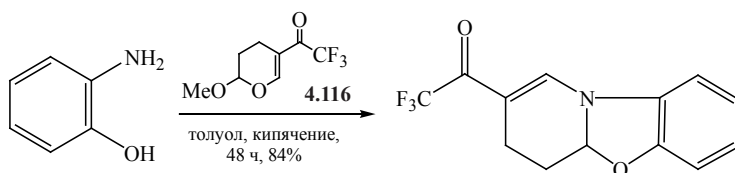
Предложенным путем получают фторированные бензоксазолины (**4.112**, $R_f = \text{CF}_3$, CHF_2 , CH_2F), бензимидазолины и бензтиазолины [105].



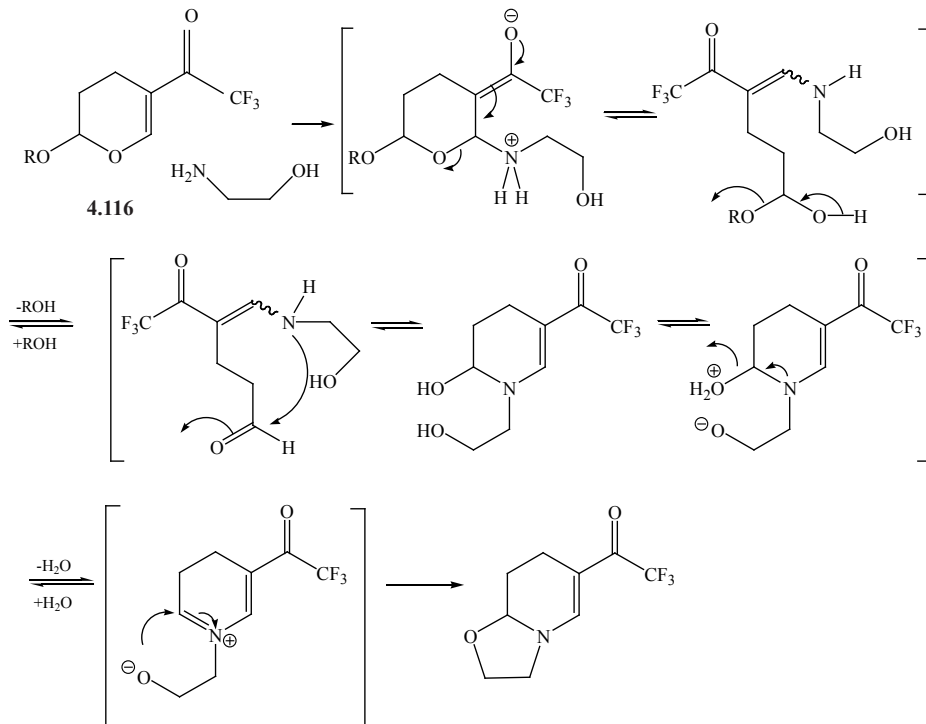
Новый оригинальный одnoreакторный четырехкомпонентный синтез оксазолидинов (**4.113**, $R^1 = \text{H}, \text{Me}, i\text{-Bu}$, $R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{Me}, \text{Et}, i\text{-Pr}, \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$, $\text{NC}(\text{CH}_2)_2$) разработан на основе аминоксанолов, кетонов, сероуглерода и галогенидов [106]. Получены также соединения (**4.114**, **4.115**).



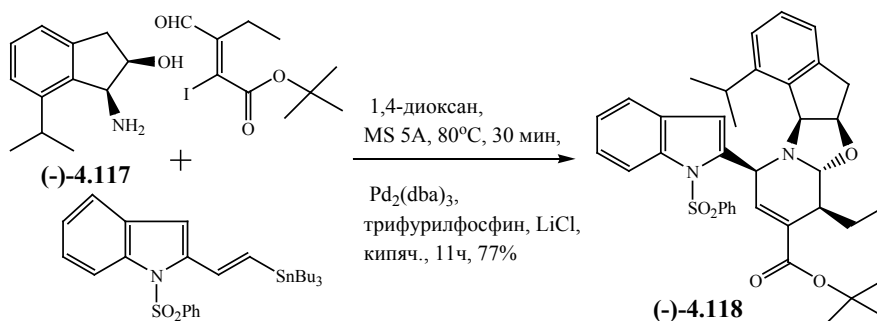
В более мягких условиях протекает взаимодействие *o*-аминофенола с другим фторированным кетоном (4.116).



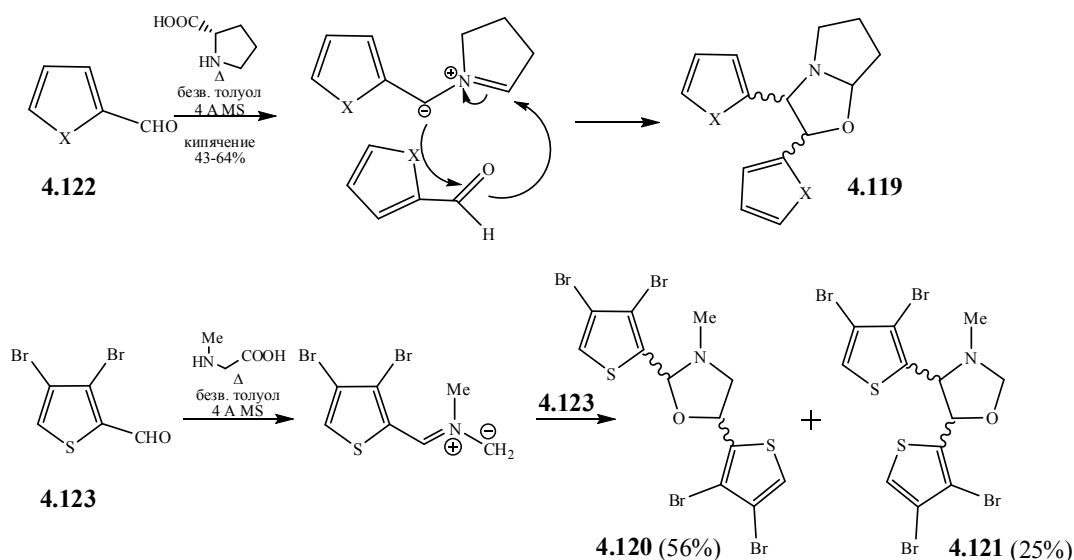
Ниже приведена схема механизма реакции:

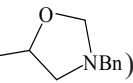


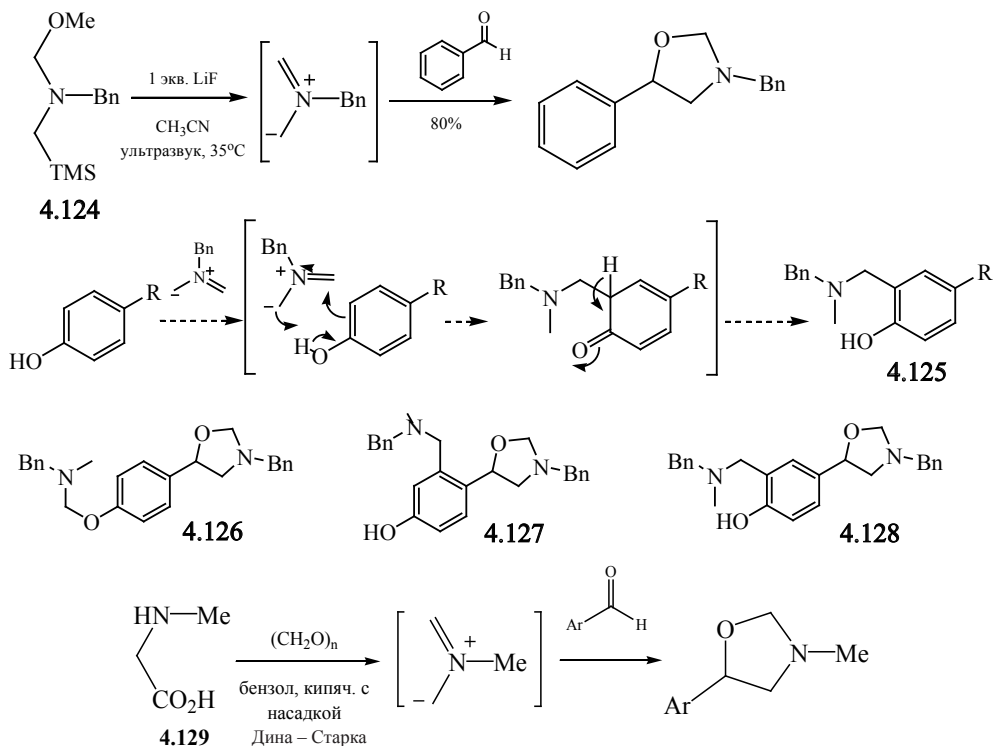
В работе [107] была предложена ценная версия синтеза алкалоида ряда индола [(-)-коринантейдола]. В синтезе использован 7-изопропил-*цис*-аминоинданол (**4.117**). Однореакторная асимметрическая 6π-азаэлектроциклизация обеспечила стереоселективное получение хирального тетрациклического 1,2,5,6-тетрагидропиридина ((-)-**4.118**)



Продуктивный однореакторный синтез полициклических оксазолидинов (**4.119**, X = O, NMe, S, **4.120**, **4.121**) получен в реакциях гетероциклических альдегидов (**4.122**, **4.123**) с аминокислотами (а не аминокислотами) [108].

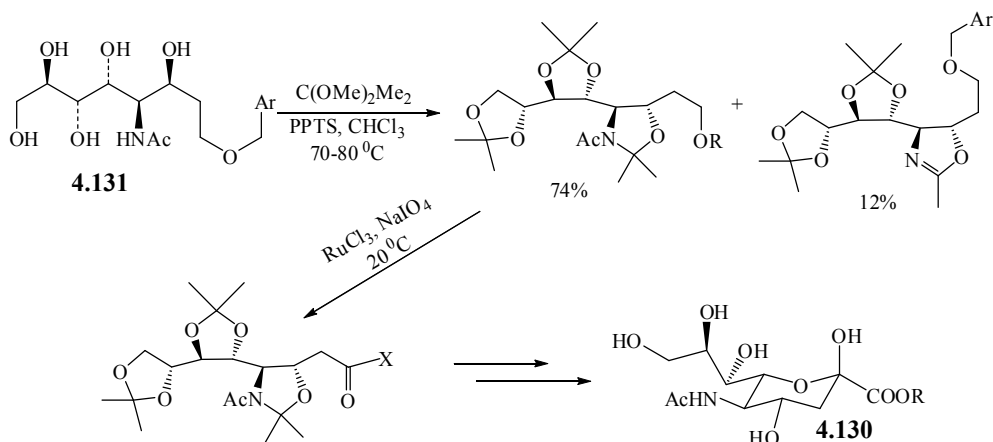


Роль аминокислоты способен также сыграть N-(метоксиметил)-N-(триметилсилил)бензиламин (**4.124**), который в присутствии каталитических количеств трифторуксусной кислоты реагирует с ароматическими альдегидами [109]. Реагент (**4.124**) взаимодействует с альдегидами за счет 1,3-дипольного циклоприсоединения нестабилизированного азометинида; ниже приведена схема синтеза соединения (**4.125**, R = ) N-бензил-2-метоксиметил-1,3-диоксолан-4-амин. Подобным образом получены оксазолидины (**4.126–4.128**). Аналогом реагента (**4.124**) является соединение (**4.129**).

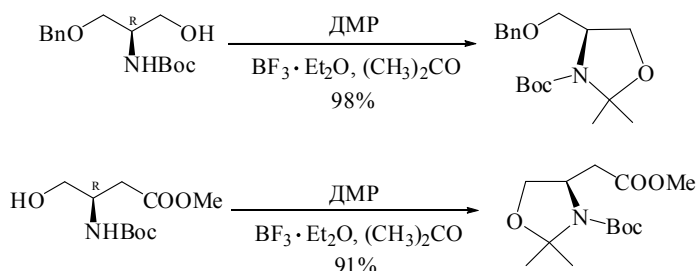
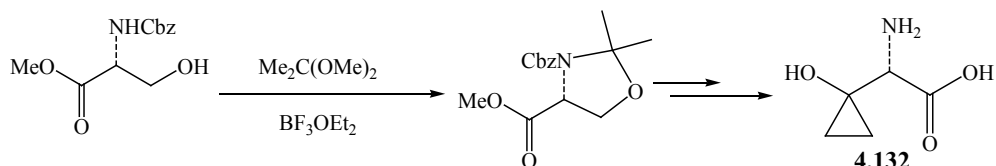


4.3.2. Взаимодействие аминоспиртов с *гем*-алкоксисоединениями и их аналогами

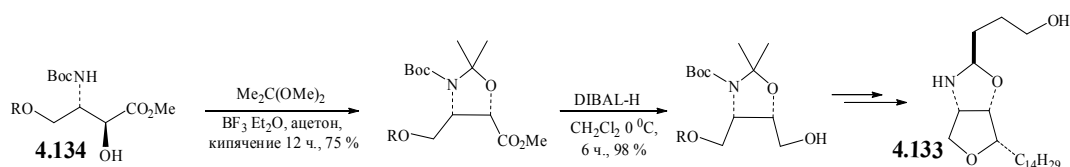
Наряду с альдегидами и кетонами в качестве электрофильных реагентов для трансформации аминоспиртов в оксазолидины успешно проявили себя 2,2-диалкоксипропаны, триметилортоформаты и их аналоги [29; 110–115]. N-ацетилнейраминовую кислоту (4.130) получают из спирта (4.131) по следующей схеме [115]:



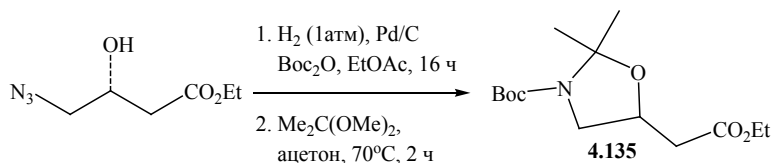
В современной литературе в реакциях с 2,2-диметоксипропаном (DMP) в ацетоне в качестве катализатора часто используют эфират трехфтористого бора [29; 110; 111; 116]. Первый пример относится к одному из вариантов «сборки» β -гидрокси- α -аминокислот [116] и завершается получением клеонина (4.132), входящего в состав противоракового антибиотика клеомина.



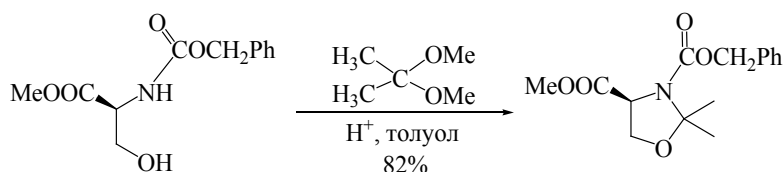
Высокая биологическая активность характерна для жаспина А (**4.133**), полученного из аминокспирта (**4.134**) [117–119].



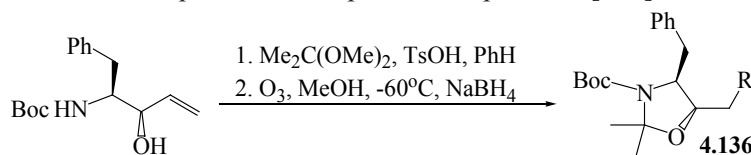
Тот же реагент и растворитель испытаны в синтезе оксазолидина (**4.135**), проведенном в присутствии камфорсульфокислоты [120]. Целевой продукт (**4.135**) оказался удобным интермедиатом в синтезе антибиотика (+)-3-эпи-недамицина.



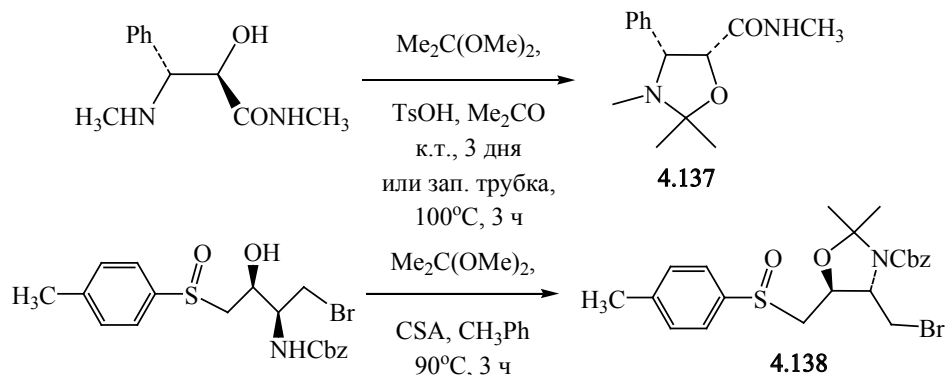
Взаимодействие метилового эфира бензилоксикарбонил-1-серина с 2,2-диметоксипропаном проводили также в присутствии кислот [112; 113].



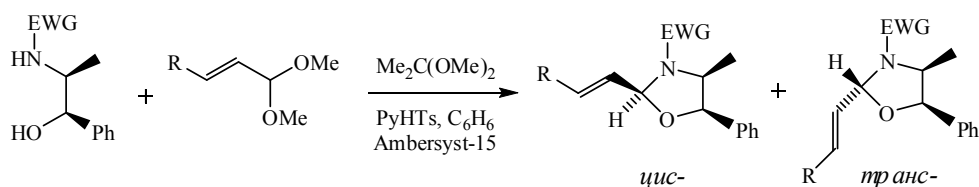
С помощью этого же агента получены оксазолидины (**4.136**), на основе которых разработана новая серия ингибиторов ВИЧ-протеазы [114].



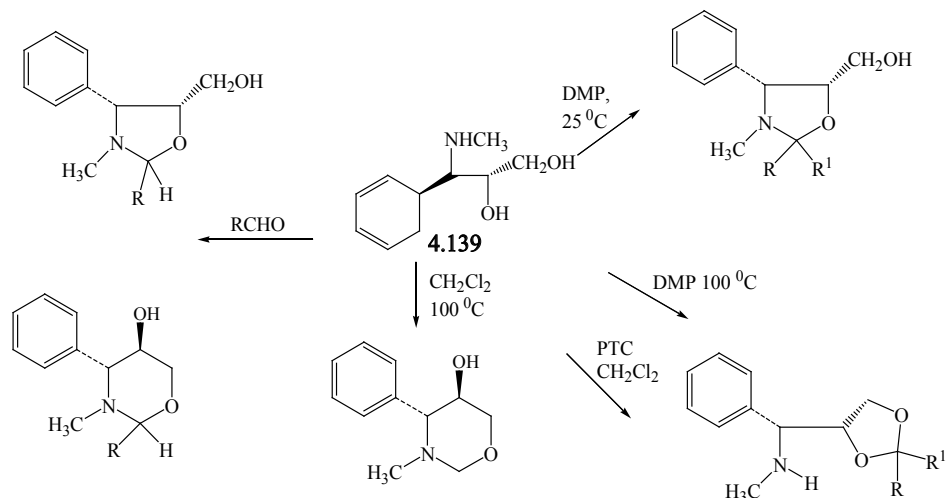
В работе [121; 122] осуществлены удачные попытки синтеза оксазолидинов (**4.137**, **4.138**). Теоретическое изучение устойчивости конформеров проведено в [121].



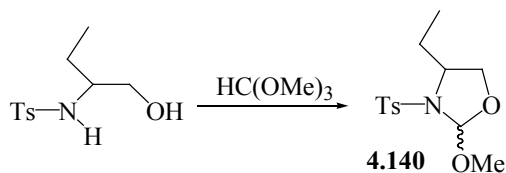
При использовании различных защитных групп ($\text{EWG} = \text{Cbz}$, Ts , CO_2Me) и заместителей ($\text{R} = \text{CO}_2\text{Me}$, CHO , Me , BnOCH_2) соотношение *цис*- и *транс*-изомеров оксазолидинов сохраняется в пределах 85 : 15 – 95 : 5 [123].



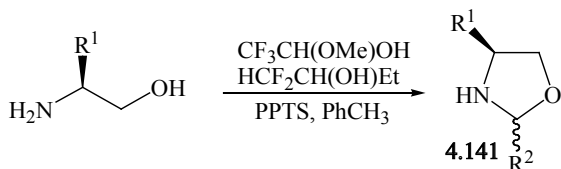
В [124] продемонстрированы примеры конкурентного взаимодействия (2*R*,3*R*)-3-метиламино-3-фенил-1,2-пропандиола (4.139, $\text{R} = \text{CH}_3$, Ph , $\text{R} = \text{R}^1 = \text{CH}_3$, H) с различными электрофильными реагентами (альдегидами, диметоксипропаном (DMP)), приводящего к широкому спектру продуктов.



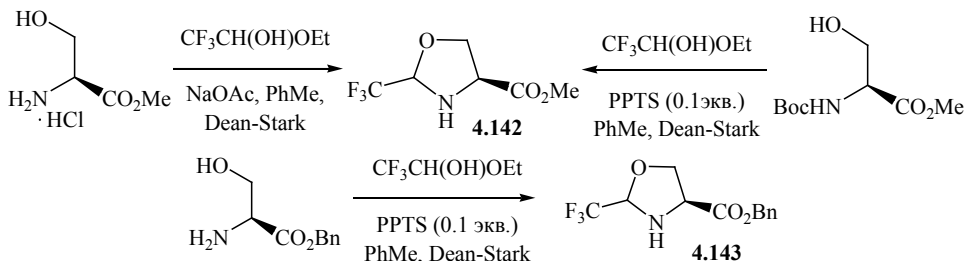
В качестве конденсирующего агента используют триметилортоформат, при этом циклические аминоксетаи (4.140) получают в виде *цис*- и *транс*-форм в отношении 86 : 14 [125]:



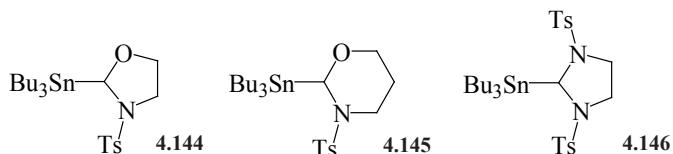
В [126] продемонстрировано успешное использование ацеталей или гидратов фторированных альдегидов для получения оксазолидинов (**4.141**, $R^1 = \text{Et}, i\text{-Pr}, i\text{-Bu}, \text{Bu}, t\text{-Bu}$, $R^2 = \text{CF}_3, \text{CHF}_2, \text{CF}_2\text{CF}_3$).



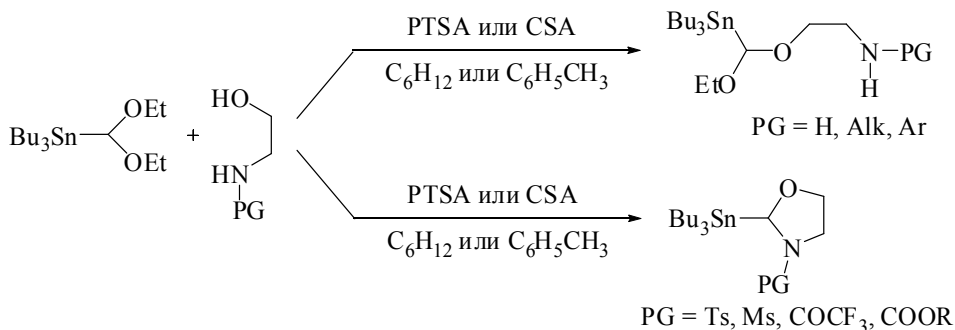
Осуществлен синтез фторсодержащих 1,3-оксазолидинов как гидролитически стабильных псевдопролинов (**4.142**, **4.143**) [127].



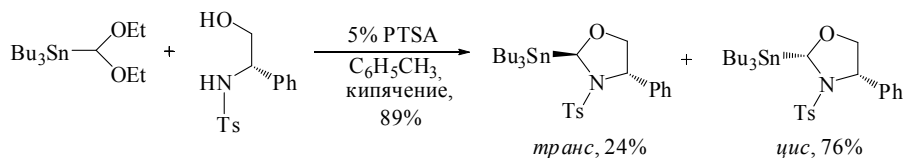
В 2004 г. опубликован обзор по получению хиральных 2-станнилоксазолидинов [8] и их аналогов с помощью (диэтоксиметил)-трибутилстаннана. Этим путем ранее получали 2-трибутилстаннил-1,3-диоксаны и 2-трибутилстаннил-1,3-диоксоланы, а в упомянутой работе – гетероциклы (**4.144–4.146**).



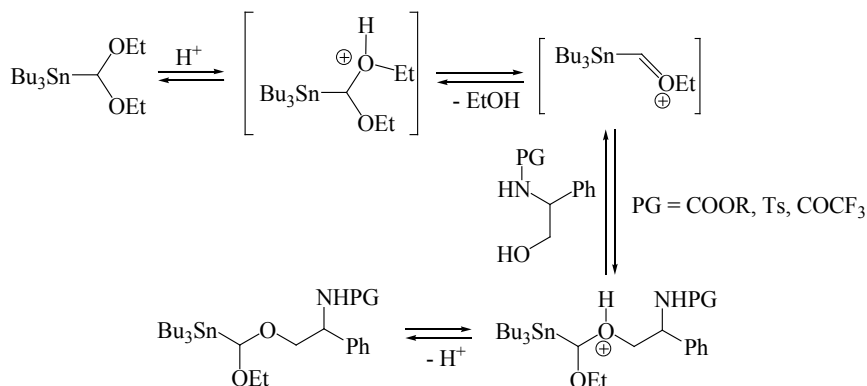
Для этого защищенные по атому азота аминокспирты кипятили в циклогексане или толуоле с эквимольным количеством (диэтоксиметил)трибутилстаннана в течение 18 часов, в качестве катализаторов брали *n*-толуолсульфокислоту или камфорсульфокислоту (CSA). В работе показано, что направление реакции в сильной степени зависит от характера заместителя при атоме азота (PG) [8]. Проведенные опыты показали, что только в случаях электроноакцепторных защитных групп аминокспирты вовлекаются в гетероциклизацию, которая завершается образованием оксазолидинов.



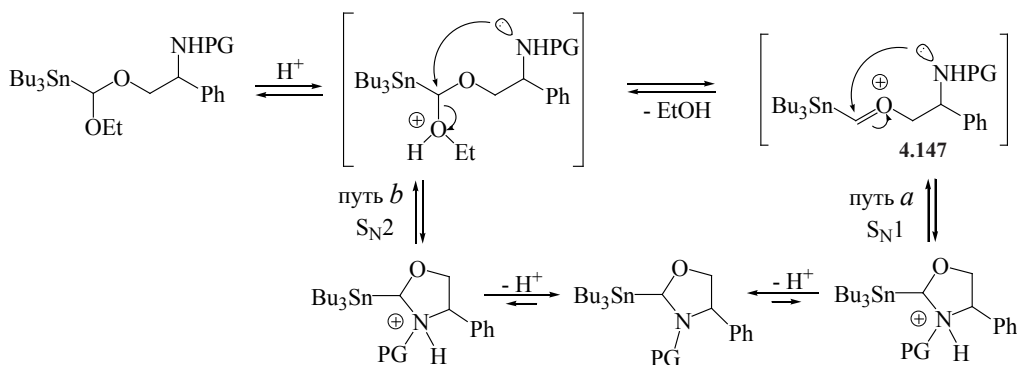
Присутствие заместителей у углеродного атома аминокспирта приводит к появлению смеси изомеров.



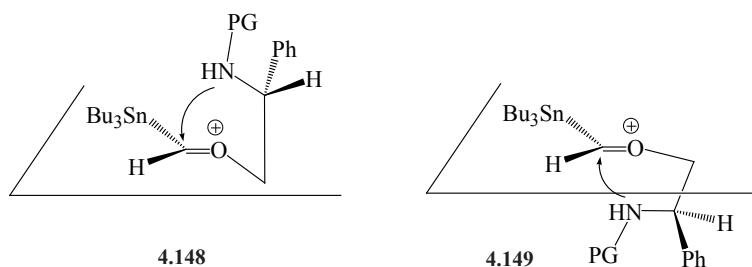
Первая стадия взаимодействия (диэтоксиметил)трибутилстаннана с аминокспиртами представлена следующей схемой:



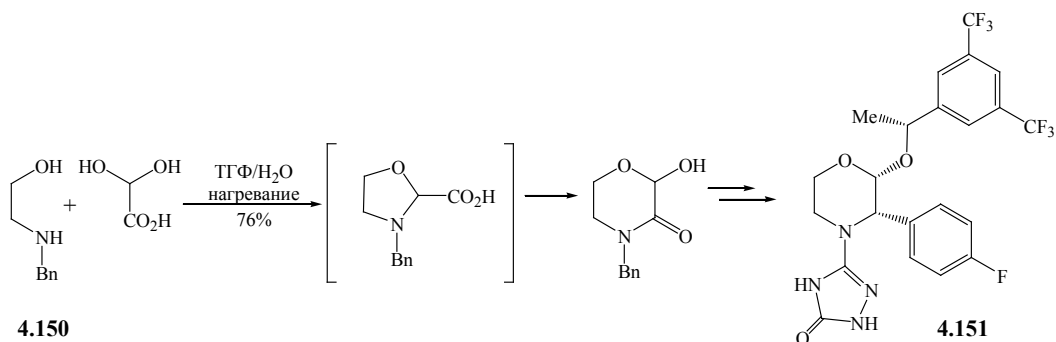
Ниже представлена схема второй стадии реакции:



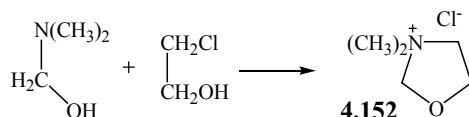
Возможность образования *цис*- и *транс*-форм оксазолидина из интермедиата (4.147) показана ниже (4.148, 4.149).



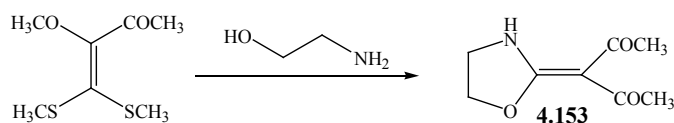
Аминоспирты способны, вопреки ожиданиям, трансформироваться в другие гетероциклические структуры [87; 128; 129]. На основе аминокспирта (4.150) получен мощный антагонист (4.151) нейрокининового рецептора hNK-1.



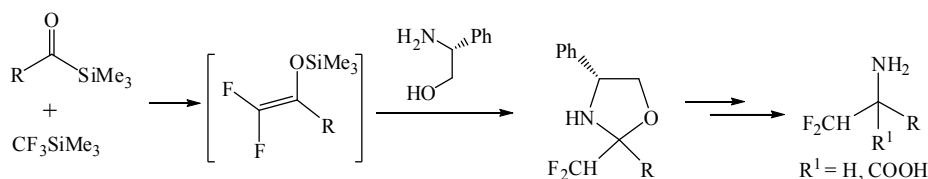
Интересен способ получения хлорида 3,3-диметил-оксазолидиния (**4.152**) из диметиламинометанола и этиленхлоргидрина [3]:



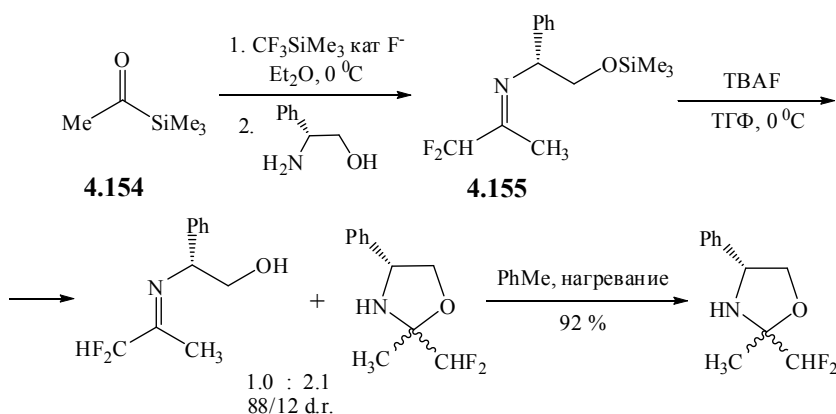
Аминспирт превращен в оксазолидин (**4.153**) при взаимодействии с *S,S*-ацеталем [130].



В работе [131] для получения энантиооднородных оксазолидинов и на их основе аминов и аминокислот осуществили взаимодействие аминспиртов с фторсодержащими силиловыми эфирами.

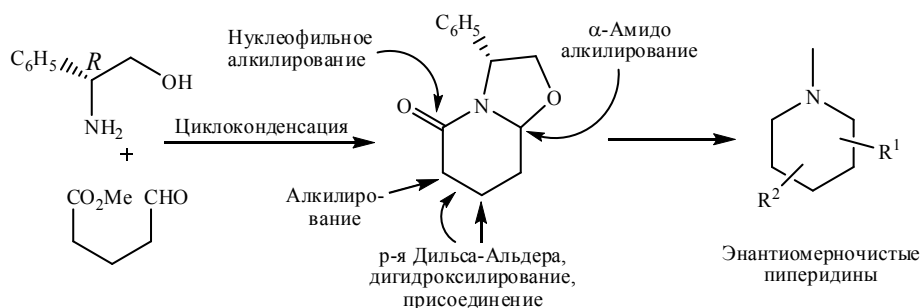


Установлено, что силиловый эфир (**4.154**) реагирует с аминокислотой с образованием имина (**4.155**) и его последующей гетероциклизацией в стереоизомерные оксазолидины, выделенные в индивидуальном состоянии в виде ацильных производных.

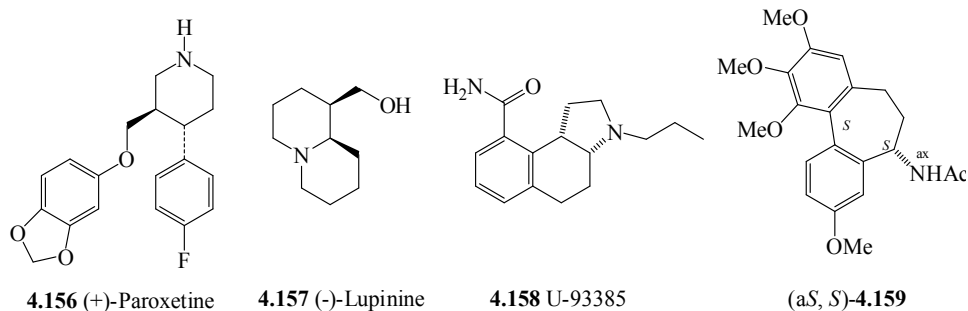


4.3.3. Гетероциклизация аминспиртов с участием дикарбонильных соединений

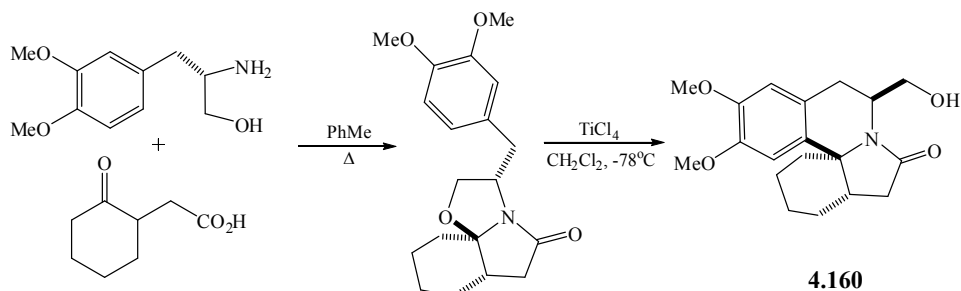
Особую и многообещающую область составляют исследования, в которых с аминспиртами реагируют дикарбонильные соединения (дикетоны, кетокарбоновые кислоты, ангидриды карбоновых кислот). Ценными продуктами этих превращений являются в первую очередь разнообразные природные соединения в оптически активной форме. В последние годы число подобных исследований выросло в разы, многие из них выполнены испанскими учеными (М. Абат и сотр. [132–134]. Фундаментальные итоги этих исследований подведены в работе [135]. Принципиальная схема исследований приведена ниже [136].



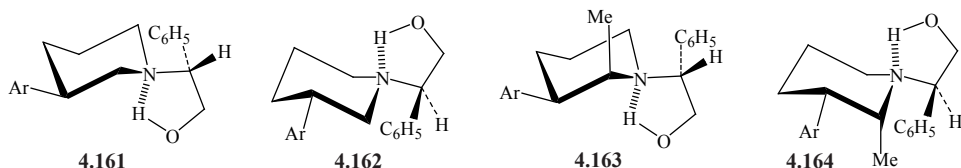
По этой схеме получены оба энантиомера антидепрессанта пароксетина (**4.156**) [133], лупинин (**4.157**) [137], сильный агонист серотонинового 1A рецептора (**4.158**) [138], обладающий аксиальной хиральностью биарилоксазолидин (**4.159**) [139].



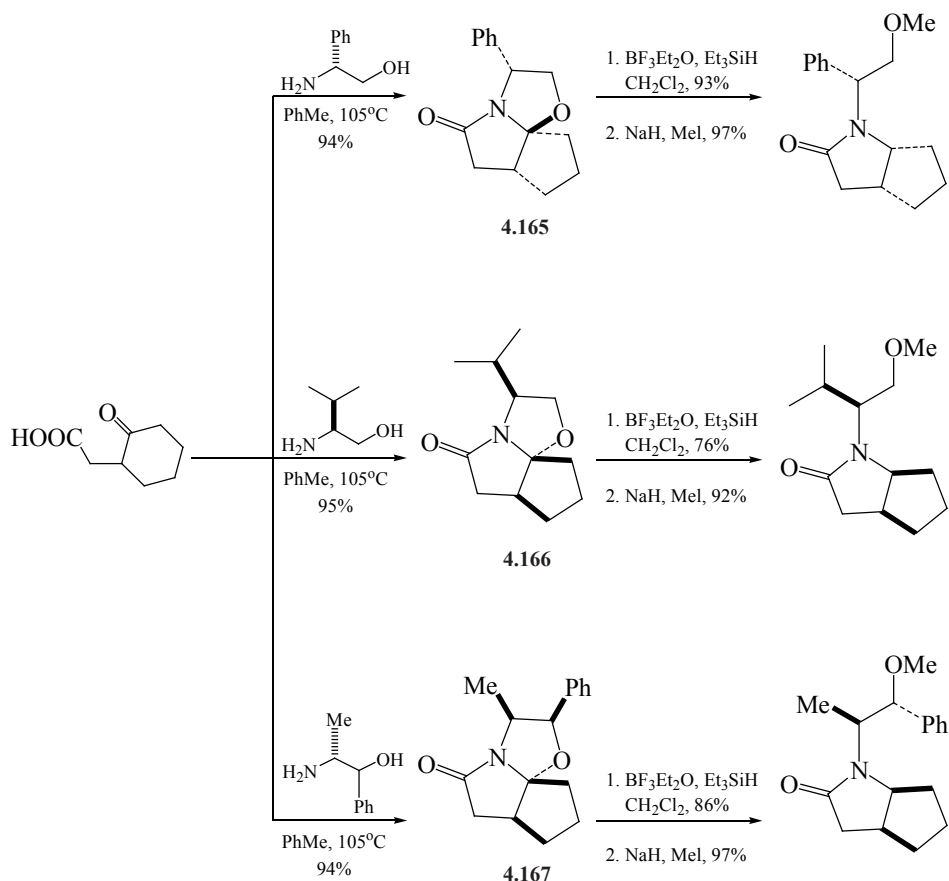
В работах [140; 141] описан синтез тетрациклического продукта (**4.160**), родственного природному эрисотрамидину.



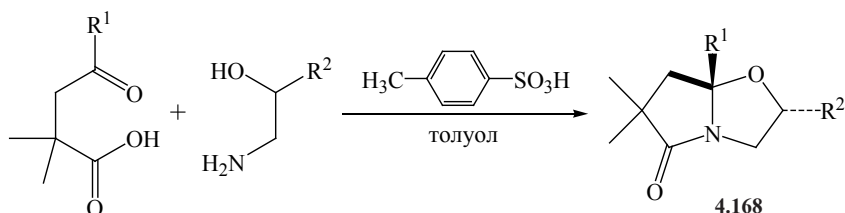
В [134] с применением динамического кинетического разрешения синтезированы оптически чистые 3-арилпиперидины (**4.161–4.164**).



Д. Раган [142] синтезировал на основе аминспиртов группу трициклических пирролидинонов (**4.165–4.167**) и продуктов их алкилирования.

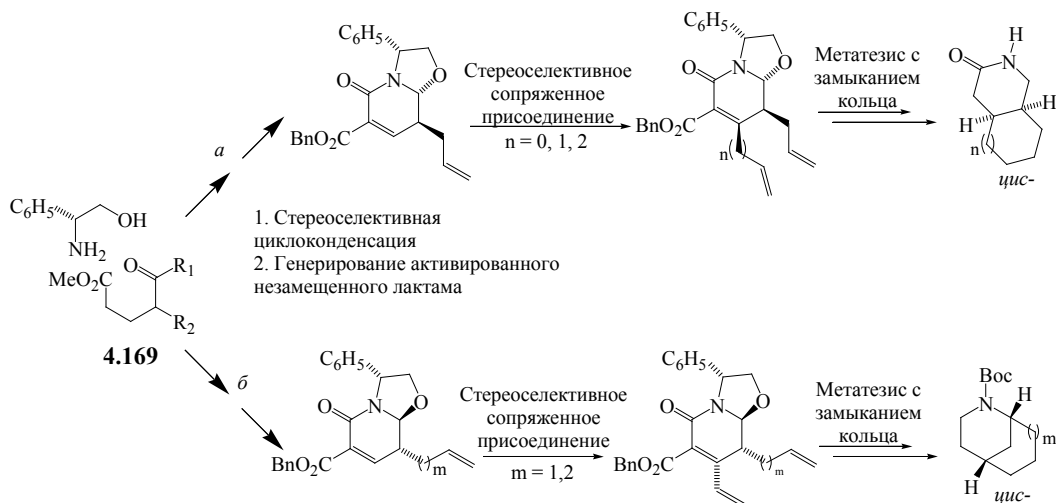


Заслуживает упоминания одностадийное получение тетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-5(6*H*)-онов (**4.168**) из аминспиртов и кетокарбоновых кислот [57]. Соединения получены с количественными выходами с использованием насадки Дина – Старка в присутствии моногидрата *n*-толуолсульфокислоты в качестве катализатора.

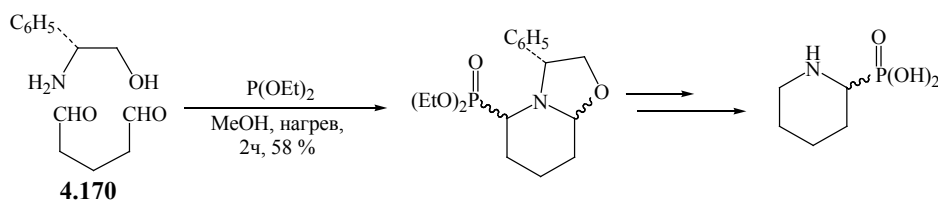


В [143] М. Абат с сотр. разработали способы синтеза (пути *a*, *б*) бициклических оксазолидинов на основе (*R*)-фенилглицинола и рацемических δ -оксозифиров

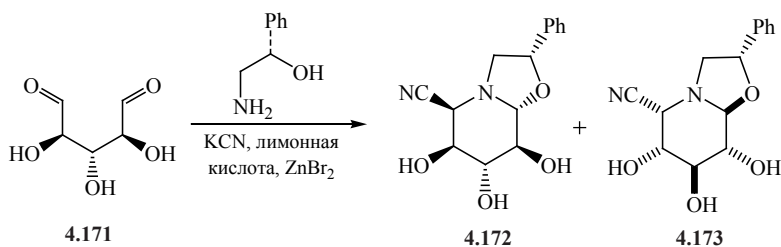
(4.169, $R^1 = \text{H}$, алкенил, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, H), превращением последних в энантиомерно чистые *цис*- и *транс*-3,4,4а,5,8,8а-гексагидро-1*H*-хинолин-2-оны.



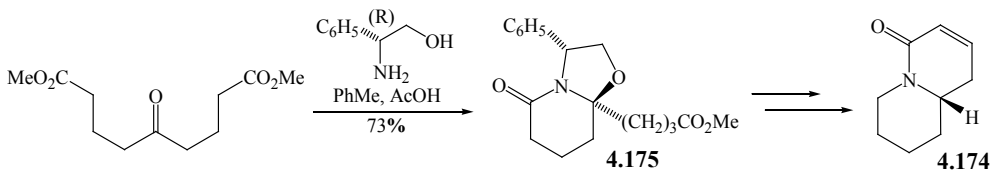
Разработка стратегии синтеза энантиомерно однородных пиперидин-2-илфосфоновых кислот привела авторов [144; 145] к изучению взаимодействия глутарового альдегида (4.170) с (*R*)-(-)-фенилглицинолом и триэтилфосфитом.



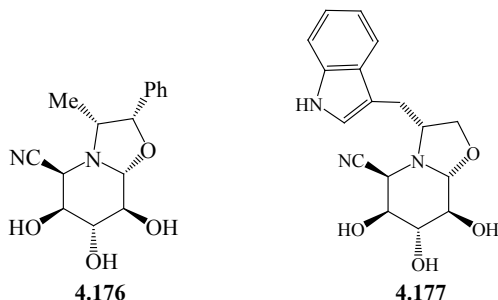
Взаимодействием хиральных аминокспиртов с мезо-тригидроксилированным глутаровым альдегидом (4.171) получены содержащие оксазолидиновые фрагменты полигидроксилированные пиперидины (4.172, 4.173) [146]. Введенная в продукт нитрильная группа сохраняется в условиях синтеза – для нее характерна в соединении (4.172) аксиальная ориентация. Три экваториальные гидроксильные группы обеспечивают термодинамическую стабильность соединения (4.172) по сравнению со стереоизомером (4.173).



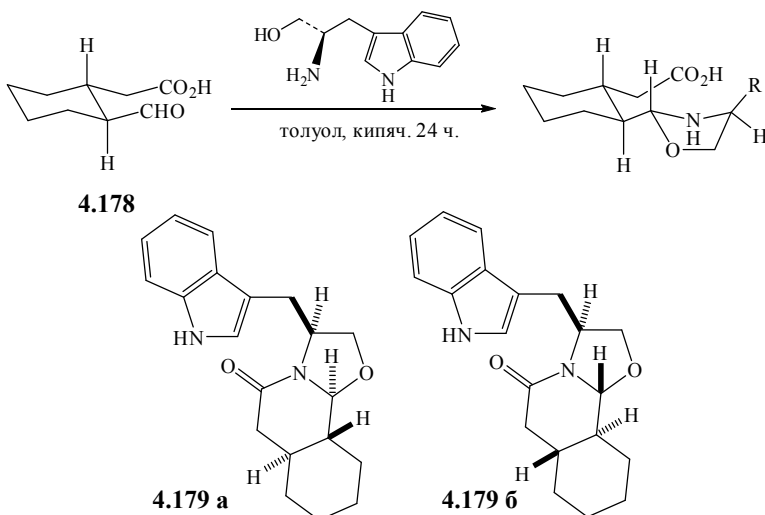
В 2004 г. было изолировано несколько природных хинолизидиновых алкалоидов, оказавшихся ключевыми интермедиатами в синтезах соединений, проявляющих цитотоксическую активность против клеток *murine lymphoma L* 120 [147]. В работе [92] осуществлен энантиоселективный синтез (*S*)-1,6,7,8,9,9а-гексагидрохинолизидин-4-она (4.174) с использованием бициклического оксазолидина (4.175) в качестве интермедиата.



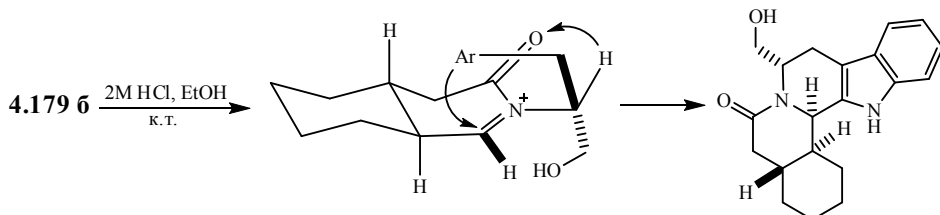
Аналоги (**4.176**, **4.177**) соединения (**4.175**) описаны в [148; 149].



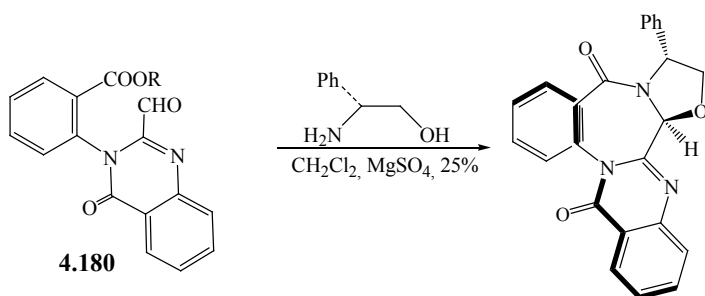
В 2007 г. изучено взаимодействие бифункционального субстрата (**4.178**) в форме рацемата с (*S*)-триптофаном. Лактамизация диастереомерных оксазолидинов привела к выделению индивидуальных полициклических лактамов (**4.179 a, б**), строение которых подтверждено рентгеноструктурным методом и использованием эффекта Оверхаузера [150].



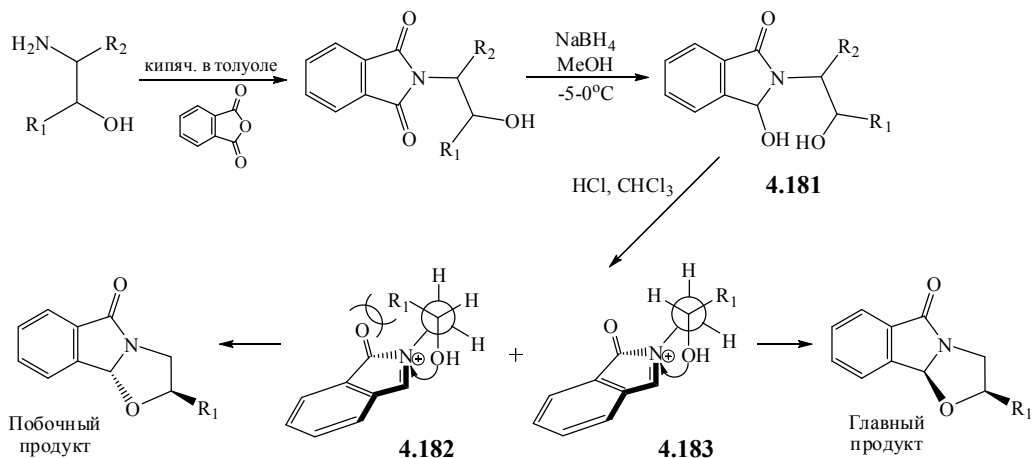
Сохранившие оксазолидиновые фрагменты соединения (**4.179 a, б**) способны к дальнейшей циклизации в *N*-ацилиминиевой форме. Предполагаемый механизм реакции соединения (**4.179 б**) представлен ниже [150]:



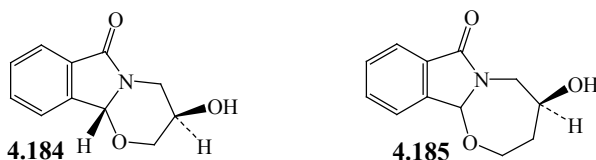
Полициклический лактам с сочлененными пяти- и семичленными циклами получен взаимодействием альдегидокислоты (альдегидоэфира) (**4.180**, R = H, Et) с аминосирпом [151].



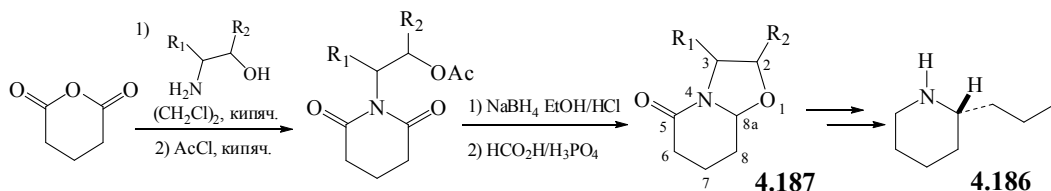
В работе [152] замыкание оксазолидинового цикла осуществляется за счет атаки кислородного атома гидроксильной группы по активированному атому углерода трансформированного имидного фрагмента (**4.181**) (переходные состояния (**4.182**, **4.183**)).



Получение имида (стадия 1) легко проходит также при нагревании реагентов до 200 °С, а последующую стадию можно проводить с участием трихлоруксусной кислоты в дихлорметане. Замена вицинальных аминокспиртов на γ - и δ -аналоги позволила авторам [152; 153] получить аналогично оксазино- (**4.184**) и оксазепиноизоиндолиноны (**4.185**). Синтез бензазепинов описан в работах [154; 155], а систем родственных (**4.184**) – в работе [156].

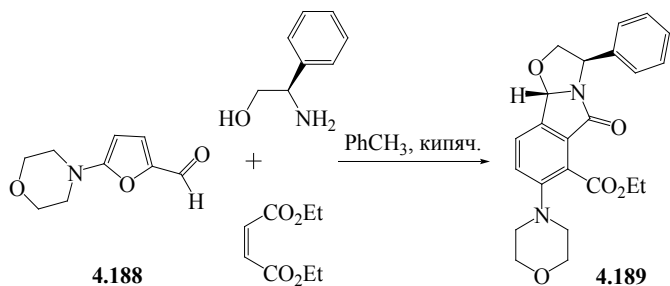


В [157] аналогичная схема на основе глутарового ангидрида использована в синтезе энантиомерно чистых пиперидинов, в том числе природного *R*-(-)-кониина (**4.186**), в качестве интермедиатов использован оксазолопиперидон (**4.187**).

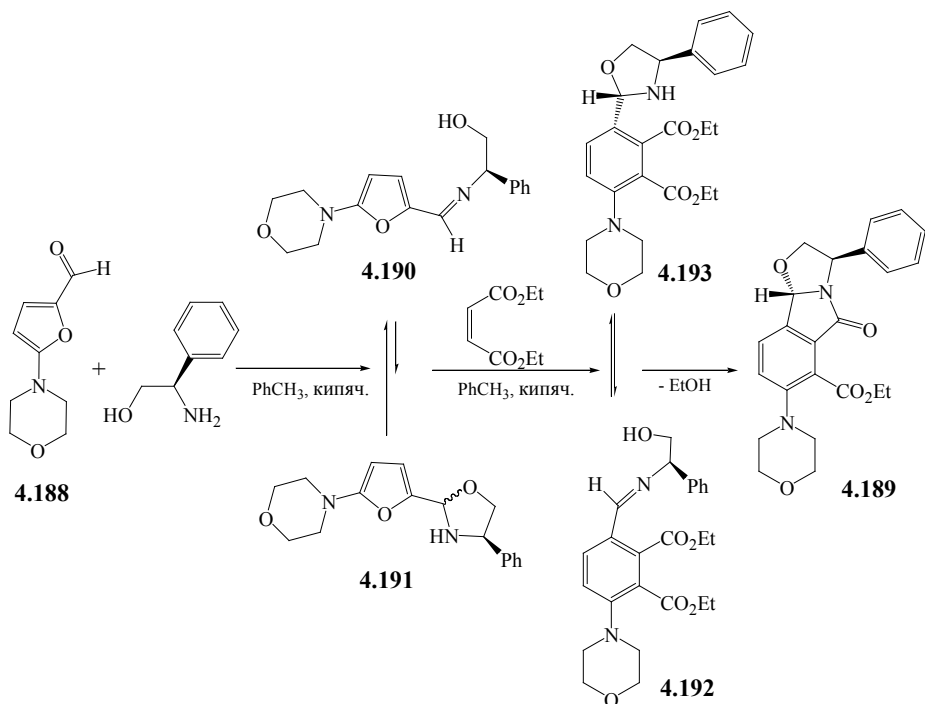


Энантиомерные трициклические изоиндолиноны получены в одnoreакторных селективных каскадных превращениях фурансодержащих альдегидов (**4.188**) с аминокспиртами в присутствии сложных эфиров непредельных кислот [158].

Образование полигетероциклов (**4.189**) включает ряд разнообразных реакций (диеновый синтез, лактамизацию, нуклеофильную гетероциклизацию) и образование новых связей C-C, C-O, C-N. Она протекает при кипячении в толуоле с насадкой Дина – Старка.



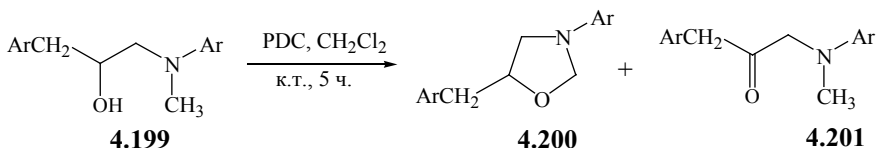
Дальнейшая схема включает предполагаемые интермедиаты (**4.190–4.193**).



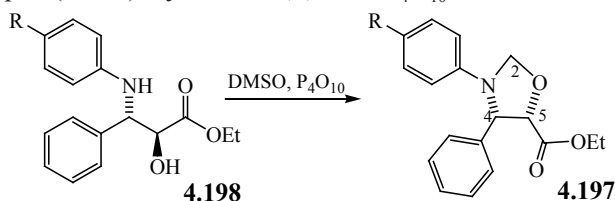
4.3.4. Другие методы

Раздел посвящен анализу других путей превращения аминокислот и их производных в оксазолидины. В качестве реагентов выбраны непредельные и другие соединения.

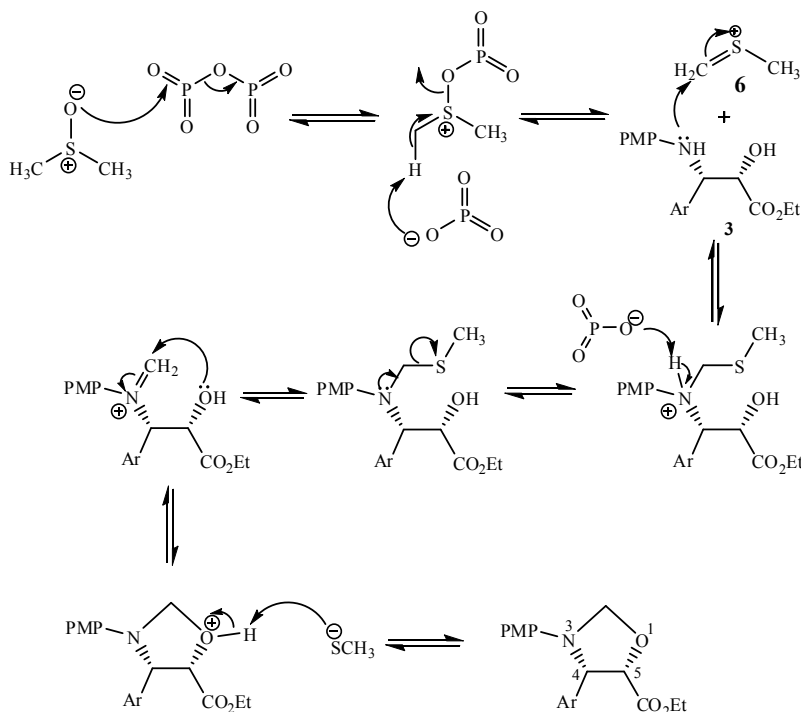
Неожиданное образование 1,3-оксазолидинов происходит в реакциях окисления N-арил-N-метилзамещенных β -аминоалкоголей (**4.194**) пиридинийдихроматом (PDC) [159]. Оксазолидины (**4.195**) получены как основные продукты (46–93 %) наряду с кетонами (**4.196**).



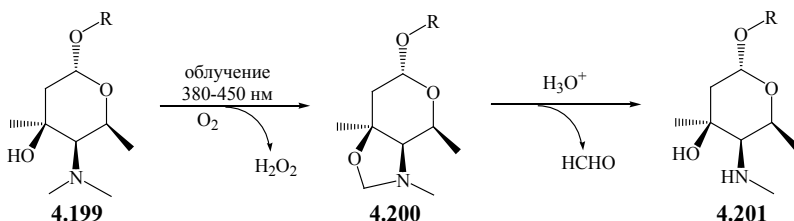
Авторы [160] осуществили синтез оксазолидинов (**4.197**, R = H, OCH₃, Cl) на основе аминоспирта (**4.198**) с участием ДМСО/Р₄Н₁₀.



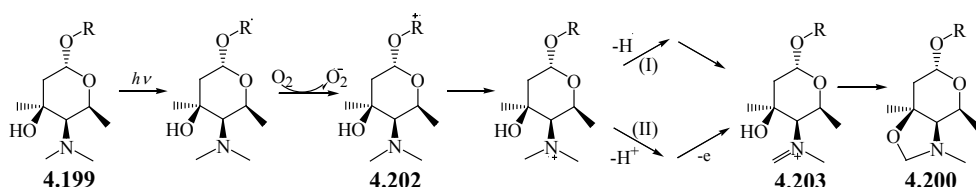
Ниже приведена предполагаемая схема циклизации:



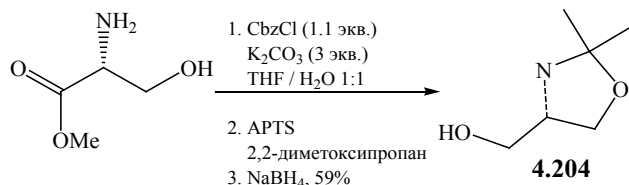
Превращение аминоспиртов (**4.199**→**4.201**) осуществленно с помощью фото-окисления в растворе ДМФА/CH₂Cl₂ через оксазолидиновый интермедиат (**4.200**).



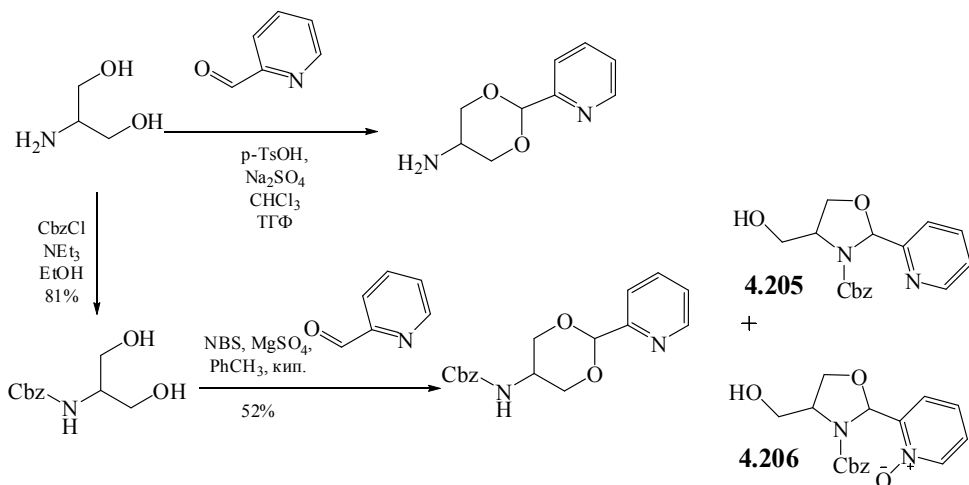
Синтез оксазолидина (**4.200**) включает активацию субстрата (**4.199**) УФ-облучением и его превращение в катион-радикал (**4.202**), иминиевый ион (**4.203**) с последующей атакой со стороны *цис*-ориентированной по отношению к нему гидроксильной группы:



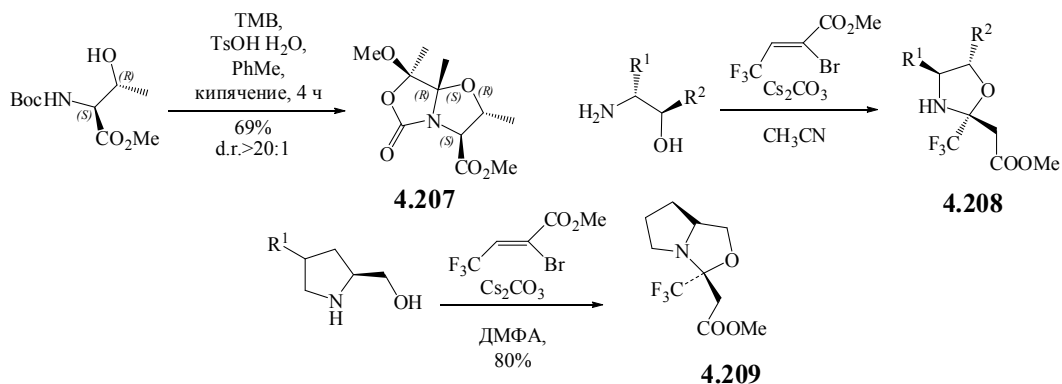
В 2009 г. разработаны пути синтеза (*S*)-пропанола и (*S*)-толипрола на основе метилового эфира *D*-серина [161], превращенного в оксазолидин (**4.204**).



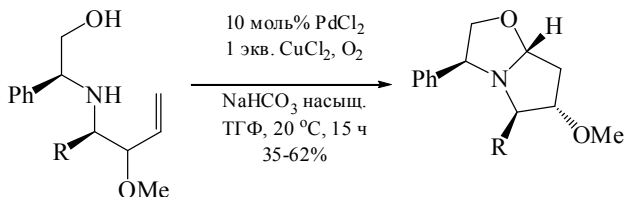
Оказалось, что в качестве побочных продуктов взаимодействием 2-амино-1,3-диола с гетероциклическими альдегидами получены оксазолидины (**4.205**, **4.206**) с выходами до 20 % [162].



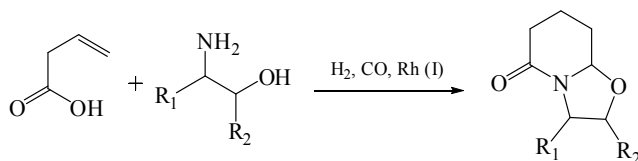
Опубликован ряд работ по синтезу полициклических структур с оксазолидиновыми фрагментами (**4.207**, **4.208**, R¹, R² = H, Ph, Bn, *i*-Pr, **4.209**) [163; 164].



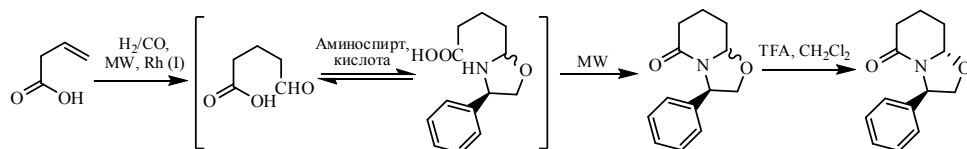
Гетероциклизация ненасыщенных β-аминоалкоголей легко протекает в присутствии палладиевых катализаторов [165].



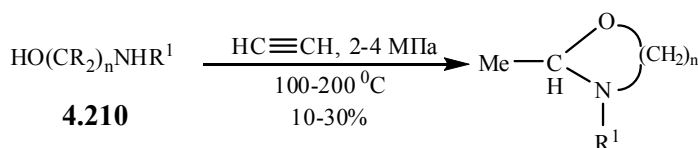
Мультикомпонентный синтез хиральных оксазолопиперидинов под действием родиевых катализаторов описан в работе [166].



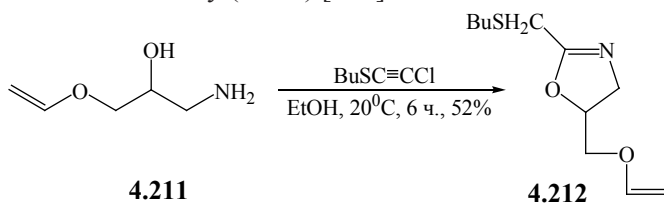
Ниже приведена схема многостадийного процесса:



Получение 1,3-оксазолидинов взаимодействием аминоспиртов с ацетиленом стало известно после работ Реппе [167; 168]. В обзоре [11] подробно рассмотрено получение 1,3-оксазациклоалканов из соединений (**4.210**, $n = 2, 3$, $R = H, Me, Et$, $R^1 = H, Me, Ph, CHMePh, CH_2CH_2OH, CH_2CH_2NH_2$) этим методом. Предполагается, что гетероциклизация связана с протеканием N-винилирования и последующей циклизацией нестабильных промежуточно образующихся енаминов [11; 169–171].

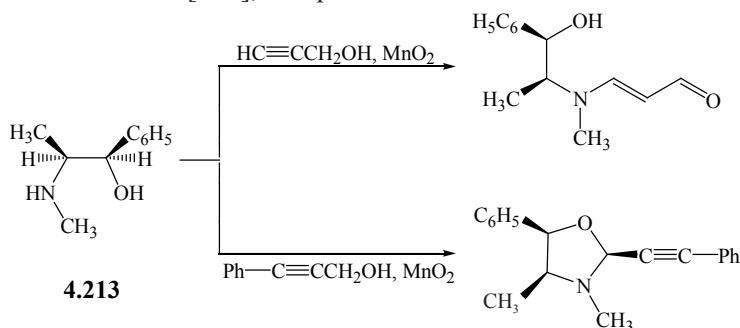


При взаимодействии аминоспирта (**4.211**) с бутилтиохлорацетиленом наряду с замещением атома хлора наблюдается атака гидроксильной группы по тройной связи, приводящая к оксазолину (**4.212**) [172].



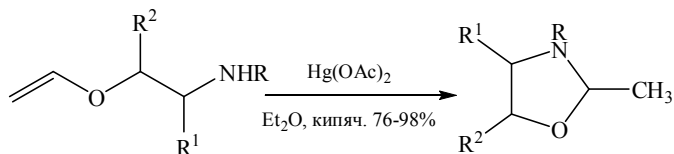
Оксазолидины были получены при 12-часовом кипячении эфедрина и псевдоэфедрина с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты в ацетонитриле [101].

В [31] изучено окислительное сочетание *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина с пропаргиловым и фенилпропаргиловым спиртами в присутствии активной двуокиси марганца в бензоле. Окисление оксиметильной группы пропаргилового спирта сопровождается атакой аминогруппы субстрата (**4.213**) по активной тройной связи образующегося альдегида [173]; гетероциклизация становится невозможной:

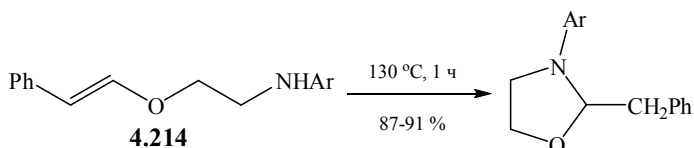


В случае фенилпропаргилового спирта объемный и обогащенный электронами фенильный радикал препятствует, по мнению авторов [31], присоединению аминов по тройной связи в образующемся фенилпропаргиловом альдегиде, в результате гетероциклизация становится возможной.

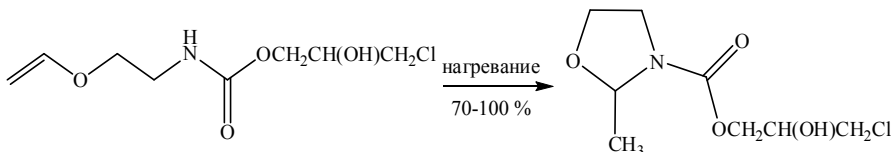
Среди непредельных соединений достойны упоминания виниловые эфиры аминспиртов [11; 170; 171; 174]. В работах показано, что удобными катализаторами являются соли ртути и палладия.



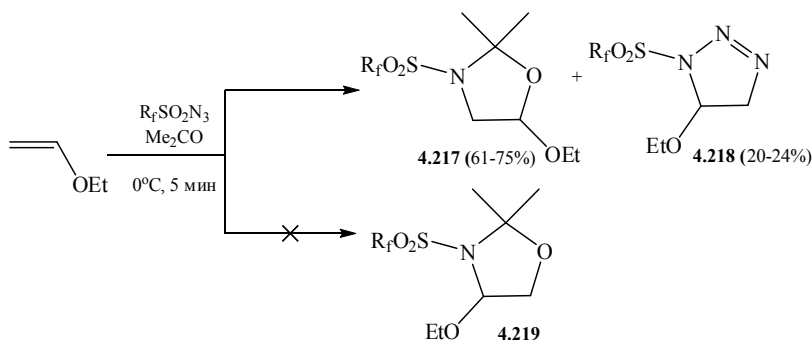
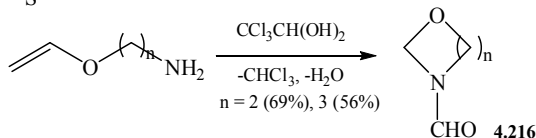
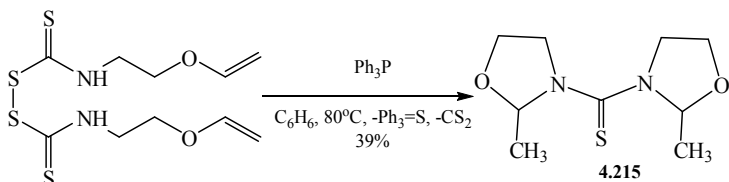
В [175] показано, что соединения (**4.214**, Ar = Ph, 4-MeC₆H₄) с ароматическими заместителями во втором положении винилосигруппы подвергаются циклизации в оксазолидины под действием оснований.



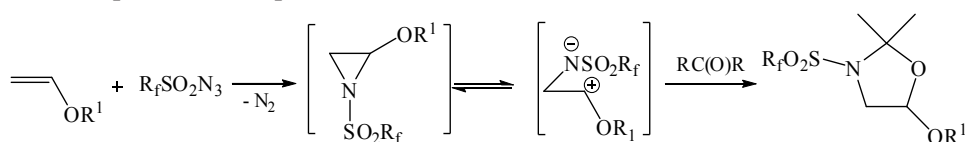
К получению оксазолидинов приводит также воздействие кислотных катализаторов на винилоксиалкиламины. Термическая циклизация наблюдается при температуре на 80–120 °C выше, чем катализируемая кислотами [176–181].



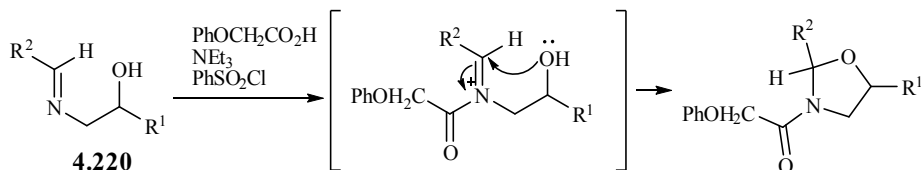
Подобные реакции синтеза соединений (**4.215–4.219**, R_f = IC₂F₄OC₂F₄, ClC₂F₄OC₂F₄, HC₂H₄OC₂F₄, C₄F₉) протекают под действием реагентов [11; 182–184].



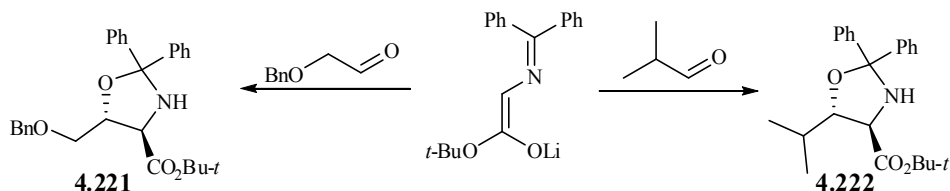
Ниже представлен предполагаемый механизм циклизации [184]:



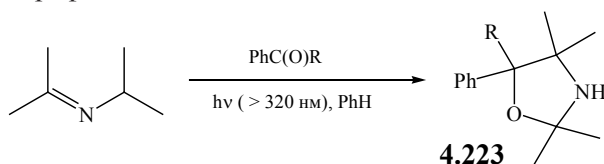
В ряде работ проанализирована возможность гетероциклизации 3-гидроксизамещенных и иных иминов [35; 44; 45; 129; 185; 186]. В работе [129] изучена гетероциклизация иминов (**4.220**, $R^1 = \text{H, Me}$, $R^2 = 2\text{-тиенил, } 2\text{-BrC}_6\text{H}_4, (\text{MeO})_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$) в результате *N*-ацилирования в присутствии фенилсульфонилхлорида.



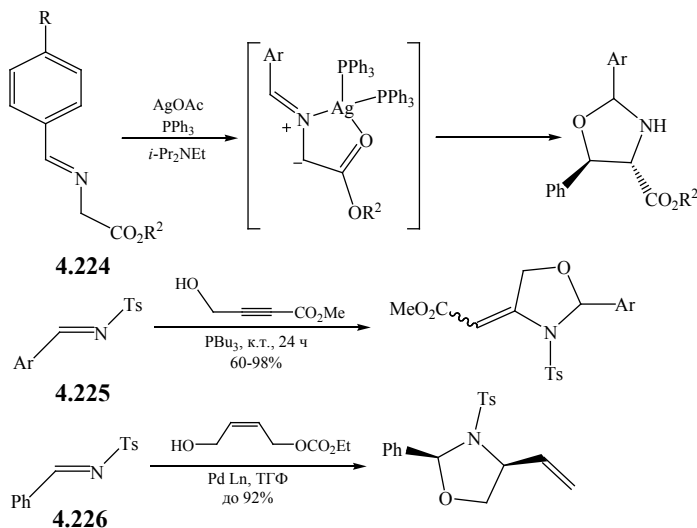
В обзоре [187], посвященном асимметрическому синтезу β -гидрокси- α -аминокислот, упомянута возможность выделения оксазолидинов (**4.221**, **4.222**) наряду с другими продуктами при взаимодействии иминов с альдегидами.



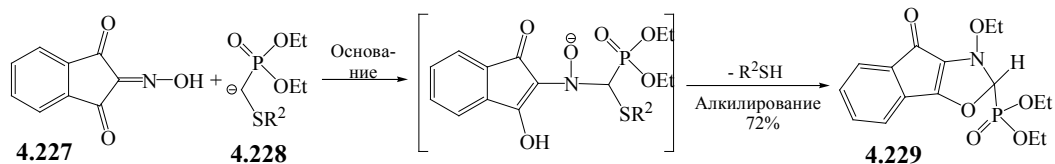
В [4; 188] синтез оксазолидинов (**4.223**, $R = \text{Ph, Me}$) осуществлен аналогично при облучении ультрафиолетовым светом.



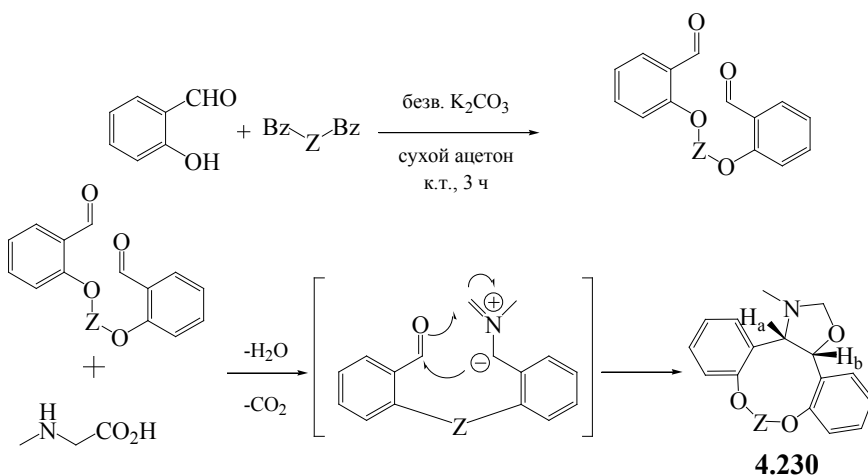
Взаимодействие иминов (**4.224**, $R, R^2 = \text{H, Me, Et, F, CF}_3$, **4.225**, **4.226**) с непредельными соединениями в ряде случаев протекает с участием фосфинов [186; 189] и палладиевых катализаторов [190].



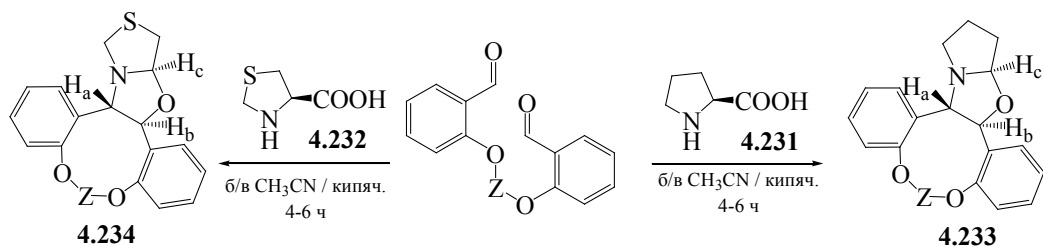
Взаимодействием 1,3-диоксо- $\Delta^{2,a}$ -инданмонооксима (**4.227**) с фосфонилкарбанионами (**4.228**, $R^2 = \text{Me, Et}$) получен конденсированный N-гетероциклический фосфорэфир (**4.229**), включающий фрагмент оксазолидина, и морфолины [191], проявляющие противогрибковую активность.



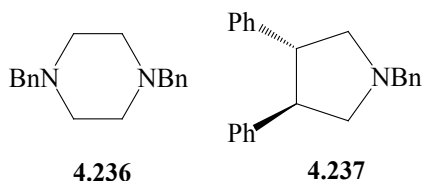
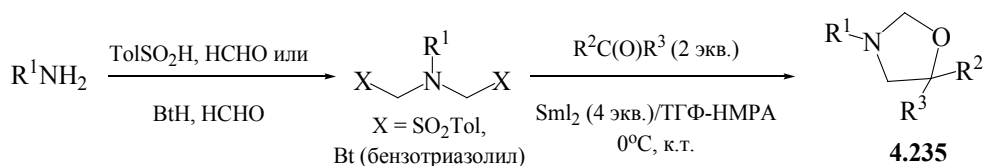
Отметим широкие возможности последних лет использования карбонилсодержащих соединений в синтезе оксазолидинов. В [192] описана возможность синтеза макроциклов (**4.230**, $Z = (\text{CH}_2)_4, (\text{CH}_2)_2, o\text{-ксилил}, m\text{-ксилил}$) за счет межмолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения.



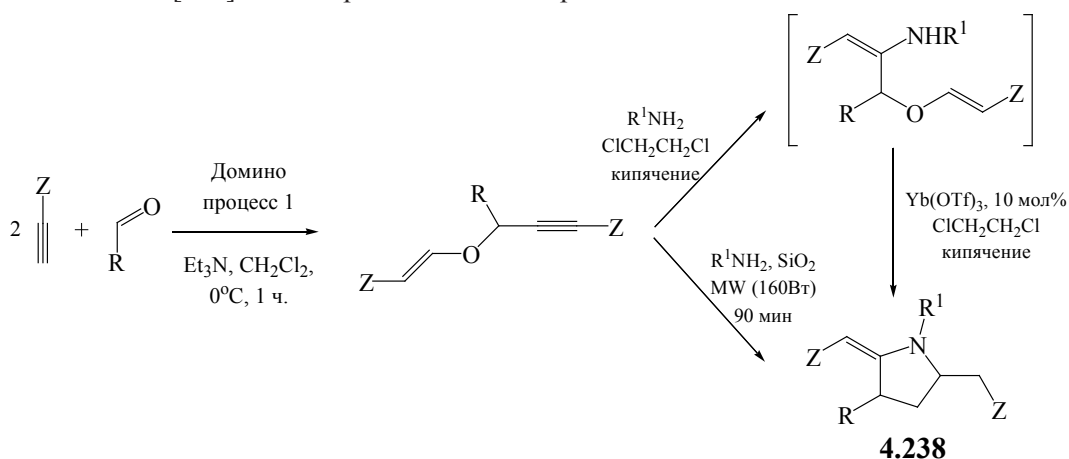
С помощью гетероциклических аминокислот (**4.231**, **4.232**) синтезированы полициклические системы (**4.233**, **4.234**) [192].



А. Катрицким [1] предложены способы синтеза оксазолидинов (**4.235**, $R^1 = \text{Bn, Ph, } n\text{-Bu, } R^2, R^3 = \text{Et, } i\text{-Pr, Pr, } t\text{-Bu, Me}$) на основе карбонилсодержащих соединений и аминов. Разработаны пути превращения интермедиата в другие гетероциклические соединения (**4.236**, **4.237**) с участием того же катализатора [104].



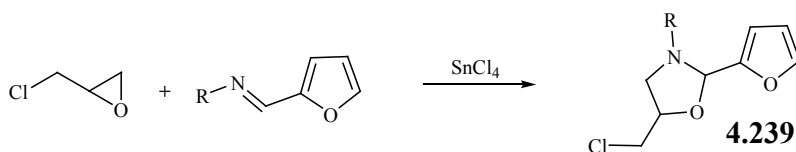
С использованием альдегидов, аминов и производных ацетилена осуществлен модульный однореакторный четырехкомпонентный синтез 1,3-оксазолидинов (**4.238**), включающий два связанных домино-процесса: органокатализируемую домино-реакцию алкилпропиолата с алифатическими альдегидами и индуцируемый микроволновым (MW) облучением домино-процесс присоединения амина-циклизации [193]. Ниже приведена схема процесса:



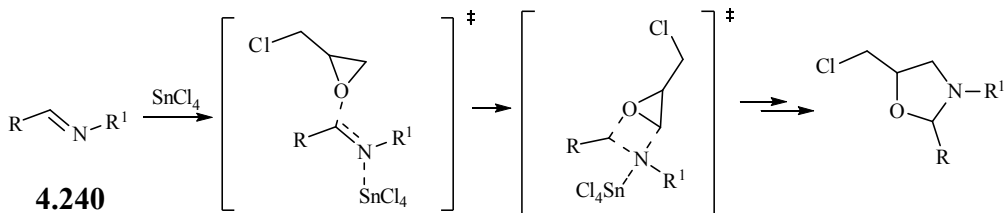
4.4. СИНТЕЗ ОКСАЗОЛИДИНОВ ИЗ ЭПОКСИДОВ И АЗИРИДИНОВ

Наряду с вицинальными аминспиртами для конструирования оксазолидинов оказались пригодными предшественники упомянутых субстратов – эпексиды, азиридины и непредельные соединения [4; 17; 194].

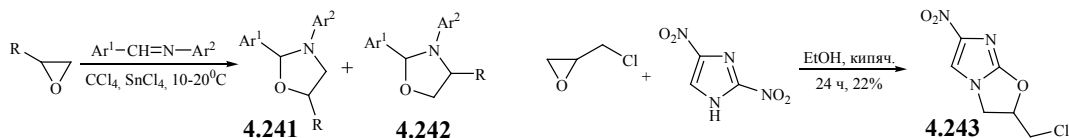
С 60-х годов прошлого века для синтеза оксазолидинов используют взаимодействие эпексидных соединений с шиффовыми основаниями; в первых опытах выход гетероциклов достигал 8–10 %, для его увеличения предложено использование катализаторов ($BF_3 \cdot Et_2O$, $SnCl_4$) [4; 195–197].



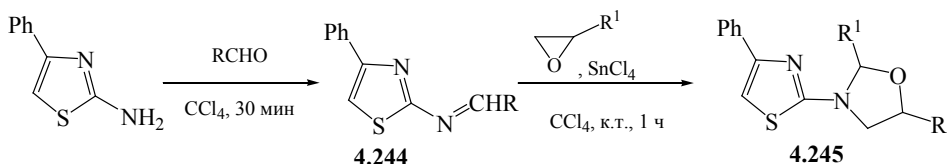
При получении оксазолидина (**4.239**, R = Alk) дициклопентадиенилцирконий-дихлорид более эффективен, чем хлорид олова; катализатор не требуется для получения соединений (**4.239**, R = Ar) [196]. Механизм реакции ЭХГ с разнообразными имидами (**4.240**) предложен в [195], он включает образование комплекса основания Шиффа с катализатором SnCl_4 , который далее взаимодействует с эпоксидом. Показано, что оба реагента вступают в реакцию одновременно; добавление ЭХГ к комплексу приводит к значительному снижению выхода оксазолидинов. Охотнее реагируют комплексы диарилзамещенных оснований Шиффа, реакции с диалкилзамещенными азометинами не доходят до конца [195].



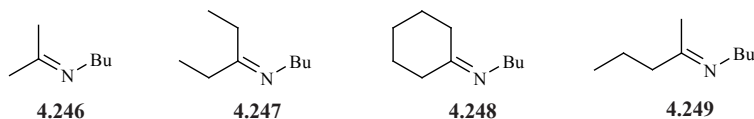
В [198] описано получение в подобных условиях диарилоксазолидинов (**4.241**, **4.242**, R = *t*-Bu, Bn и др.). Взаимодействием эпихлоргидрина с 2,4-динитроимидазолом в приведенных условиях получен интермедиат (**4.243**), используемый в синтезах противотуберкулезных агентов [199].



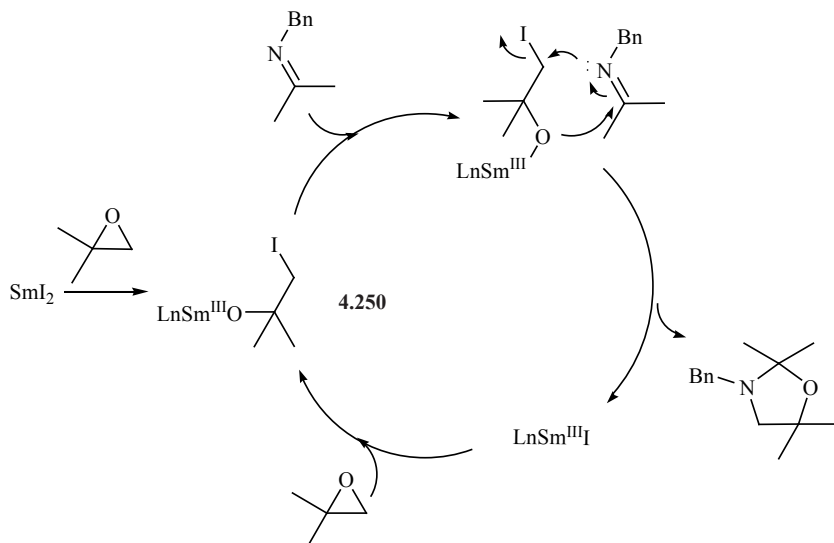
В [200] в качестве базового амина был использован 2-амино-4-фенилтиазол, при этом получены имины (**4.244**, R = Ph, 2-НОС₆H₄, 2-НОС₁₀H₆), а затем оксазолидины (**4.245**, R¹ = Me, CH₂Cl, PhOCH₂)



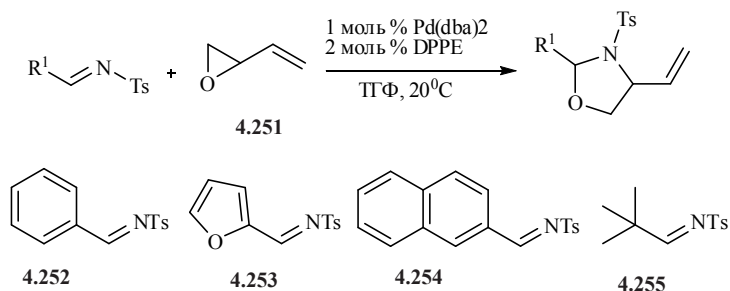
В последнее десятилетие расширен круг эпоксидов, иминов и катализаторов; получены новые подтверждения механизма [3+2]-циклоприсоединения реагентов в синтезе оксазолидинов [201–204]. В [201] в качестве катализаторов предложены производные самария (SmI_2 , SmI_3 , SmCl_3 , $\text{Sm}(\text{OTf})_3$, $\text{Sm}(i\text{-Pr})_3$, $\text{Cp}_2\text{Sm}(\text{thf})_2$), наилучшие результаты получены с первым представителем этого ряда. Терминальные оксираны (метил-, 1,1-диметил-, фенилоксиран) превращены в гетероциклы (ТГФ, комнатная температура) с выходами 80–93 % в отличие от эпоксициклогексана (выход продукта 6 %). Исследованы имины (**4.246–4.249**).



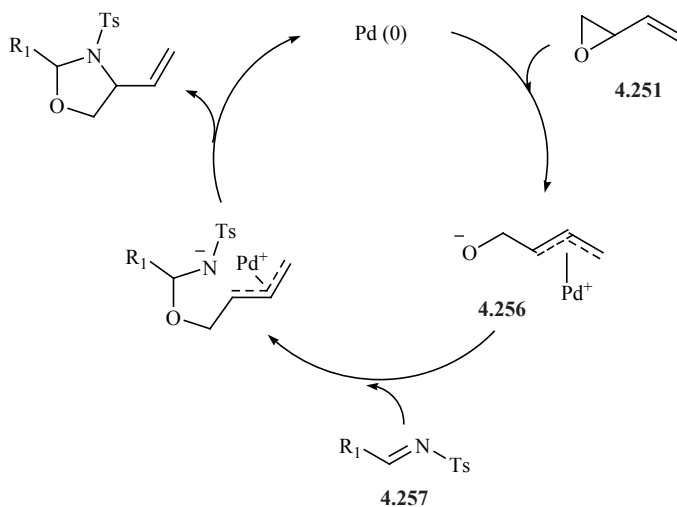
Ниже представлен механизм реакции, согласно которому реальным активным компонентом является алкоксид самария (**4.250**) [205]:



В [202; 206] для взаимодействия винилоксирана (4.251) с имидами предложили палладиевый катализатор. В группу иминов были включены соединения (4.252–4.255).

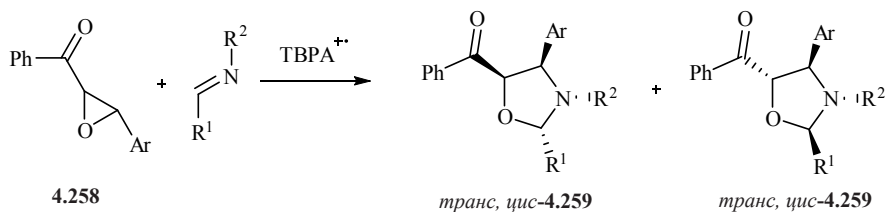


Ключевой стадией [3+2]-циклоприсоединения авторы сочли нуклеофильное присоединение аниона (4.256) к имину (4.257).

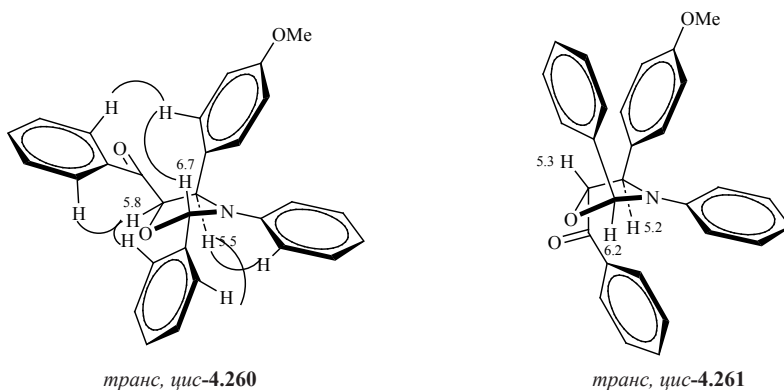


В реакциях обогащенных электронами халкон-эпоксидов (4.258, Ar = 4-MeOC₆H₄, 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, C₆H₅) с арилиминами эффективное каталитиче-

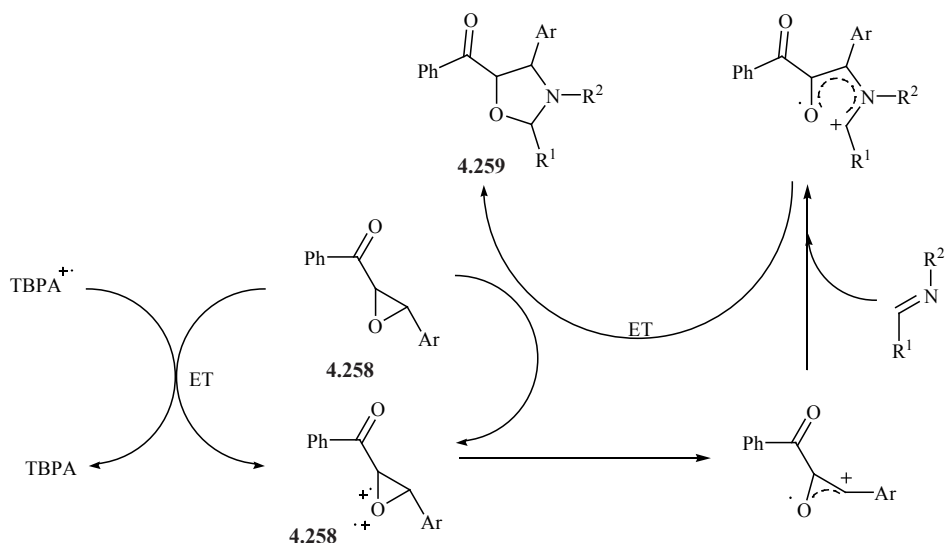
ское действие продемонстрировал *трис*(4-бромфенил)аминиумгексахлорантимонат ($\text{TBPA}^{+\cdot}\text{SbCl}_6^-$), послуживший основой реализации катион-радикального механизма [3+2]-циклоприсоединения [203].



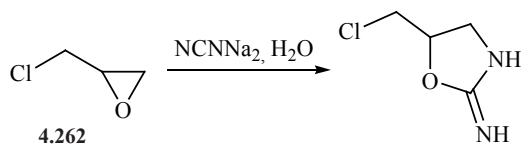
Преимущество изомера *транс*-, *цис*-(**4.259**) (от 6 : 1 до 15 : 1) установлено с помощью NOESY эксперимента при измерении спектров ЯМР изомерных соединений (**4.260**, **4.261**).



Ниже представлена схема ион-радикального механизма реакции [203]:



В [197] приведены данные о гетероциклизации эпихлоргидрина (**4.262**) при взаимодействии с водным раствором циановокислого калия или динатрийцианидом.



Недавно [207] продемонстрирована регио- и стереоселективность взаимодействия оптически активных монозамещенных оксиранов (метил- и фенилоксиранов) с тиокамфорой (**4.263**) в присутствии электрофильных катализаторов (табл. 4.1). Показано, что 1,3-оксатиоланы (**4.264**, **4.265**) образуются на основе интермедиата (**4.266**).

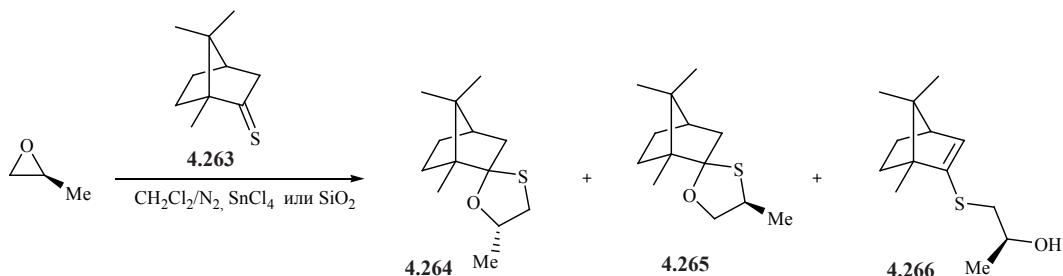
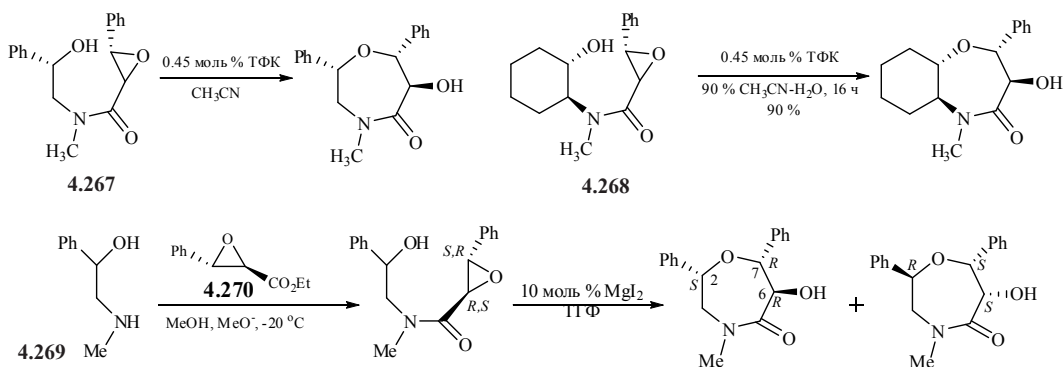


Таблица 4.1

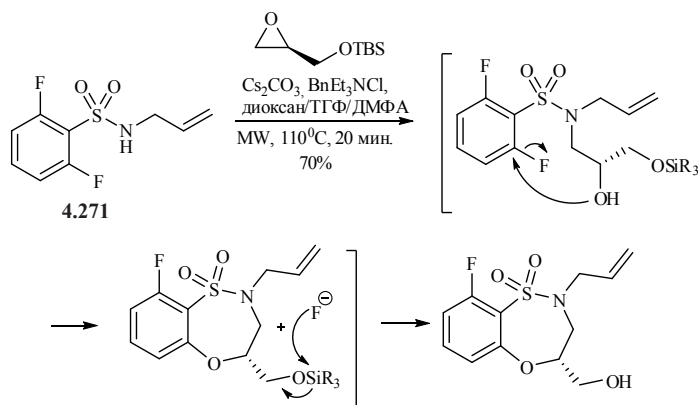
SnCl₄- и SiO₂-Катализируемые реакции эпоксида с тиокамфорой (4.263) в CH₂Cl₂

Кислота Льюиса	Температура	Продолжительность реакции	Выход продуктов, %		
			4.264	4.265	4.266
SnCl ₄	-78 °C	8 мин	51	8	18
SiO ₂	20 °C	1 день	16	-	48

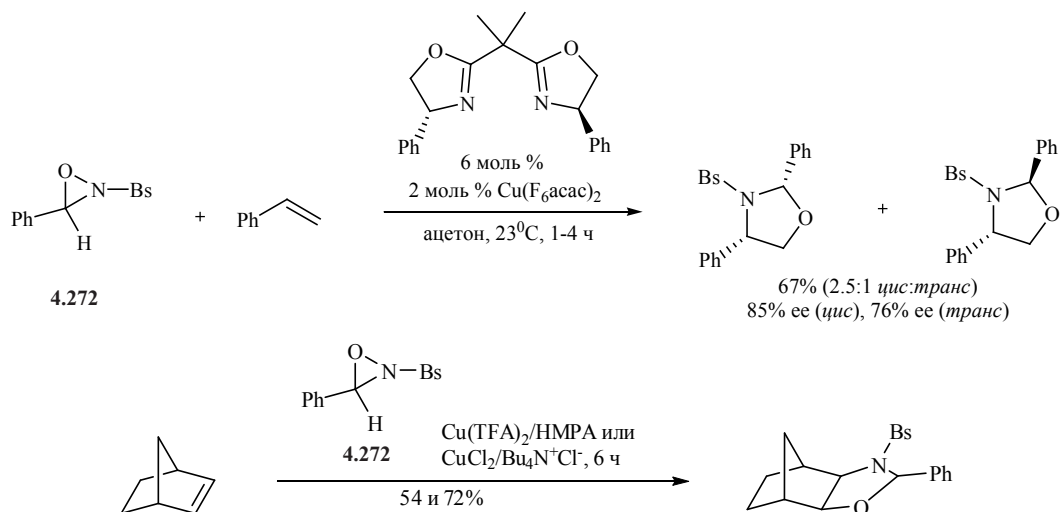
Другие циклы (1,4-оксазепан-5-оны) получены при действии кислого катализатора на эпоксиды (**4.267**, **4.268**), включающие фрагменты вицинальных аминспиртов [87], а также взаимодействием соединений (**4.269**, **4.270**) [129].



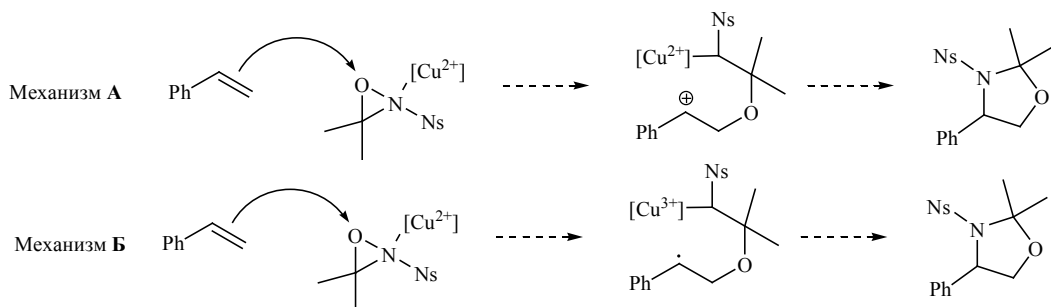
Стратегия амбифильного сочетания привлечена для изучения реакций эпоксидных соединений (заместители – CH₂OBn, CH₂OPh, (CH₂)₂CH=CH₂ и др.) с арил- и винилсульфонамидами (**4.271**) [208] в условиях микроволнового облучения. Однореакторные процессы рассмотрены как [4+3]-взаимодействие амбифильных реагентов, в котором раскрытие эпоксидного цикла завершается взаимодействием по S_NAr-механизму или циклизацией по окса-Михаэлю.



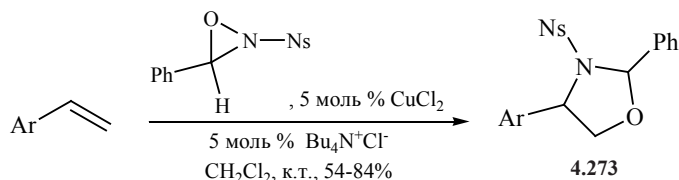
В 2009 г. предложен метод синтеза оксазолидинов с участием оксазиридинов (**4.272**) [209], в качестве катализаторов выступают анионные комплексы галокупратов(II). В [210] описано проведение реакций в присутствии $\text{Cu}(\text{TFA})_2$ и HMPA.



Авторами предложено два возможных механизма (двухстадийный электрофильный А и гомолитический Б) взаимодействия оксазиридинов с алкеновыми субстратами [209].

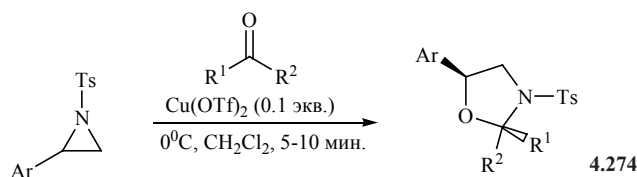


В работе 2010 г. [211] соединения (**4.273**, $\text{Ar} = \text{Ph}$, 4- ClC_6H_4 , 4- MeC_6H_4 , 4- AcC_6H_4 и другие) получены в присутствии CuCl_2 , $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$.

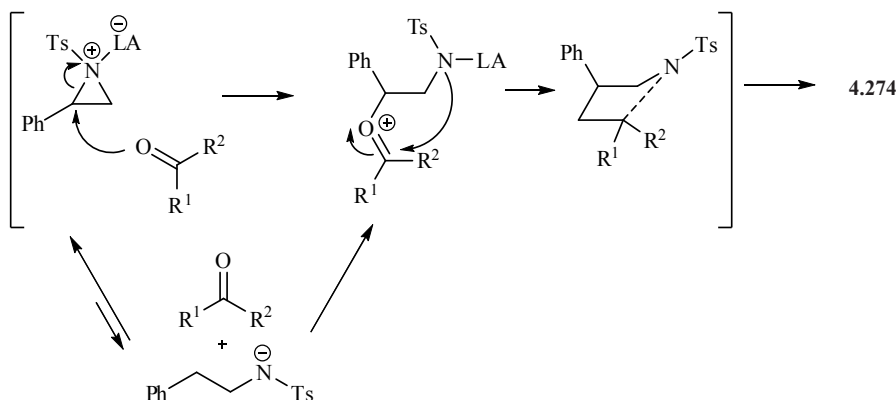


В работе [212] энантиоселективное амингидроксилирование замещенных стиролов изучено с использованием ряда оксазолиновых комплексов и различных катализаторов (CuX_2 , $\text{X} = \text{Cl}$, $\text{F}_6\text{асас}$, TFA); отношение *цис*-, *транс*-изомеров изменяется от 24 : 1 до 0.5 : 1. Гидролиз 1,3-оксазолидинов в кислой среде приводит к *N*-сульфониламиноалкоголям с высоким уровнем энантиоселективности [212].

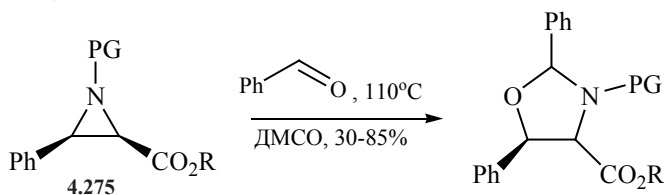
В обзоре [4] упомянута возможность получения оксазолидинов взаимодействием азиридинов с альдегидами и кетонами. В качестве строительных блоков для синтеза оксазолидинов успешно предложены *N*-тозилазиридины; последние охотно вступают в реакции [3+2]-циклоприсоединения с разнообразными дипольярофилами, ведущие к пятичленным азотсодержащим гетероциклам (4.274, $\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$; $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$, Me , Et , Pr) [213].



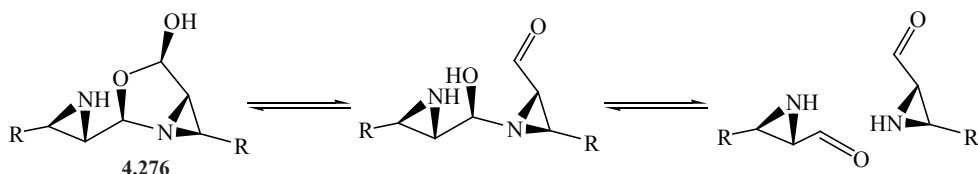
Возможный механизм реакции представлен далее ($\text{LA} = \text{Cu}(\text{OTf})_2$, BF_3 , Et_2O , $\text{Zn}(\text{OTf})_2$):



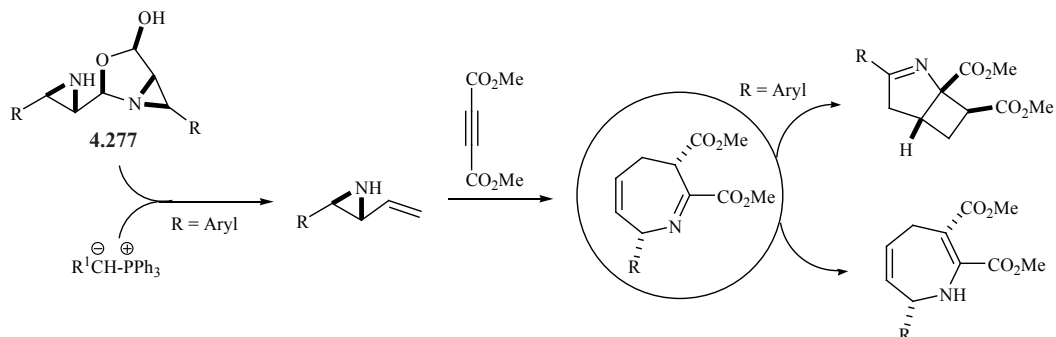
В [214] циклообразованию способствует нагревание азиридина (4.275, $\text{PG} = \text{Bn}$, CHPh_2 , $\text{R} = \text{Et}$, $t\text{-Bu}$)



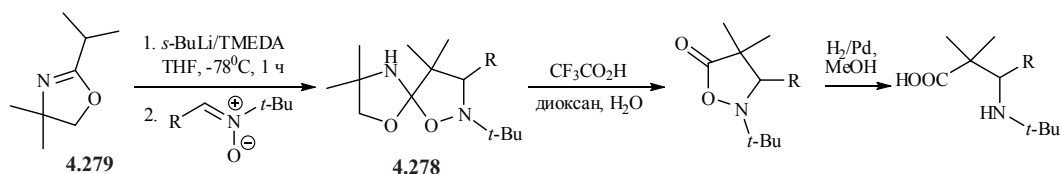
В работах А. К. Юдина и Р. Хили [215; 216] разработан подход к синаминоспиртам через промотируемое индием присоединение углеродных нуклеофилов к амфотерным аминоальдегидам, которые образуют димеры (4.276), включающие оксазолидиновые фрагменты



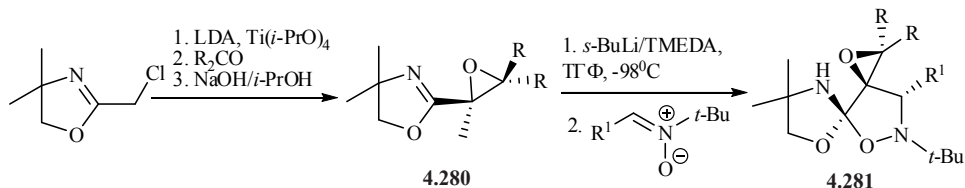
В 2010 г. опубликована работа о каскадных превращениях винилазиридинов, полученных на основе полициклических систем (4.277), включающих азиридиновые и оксазолидиновые фрагменты [217]. Приведены возможные механизмы реакций.



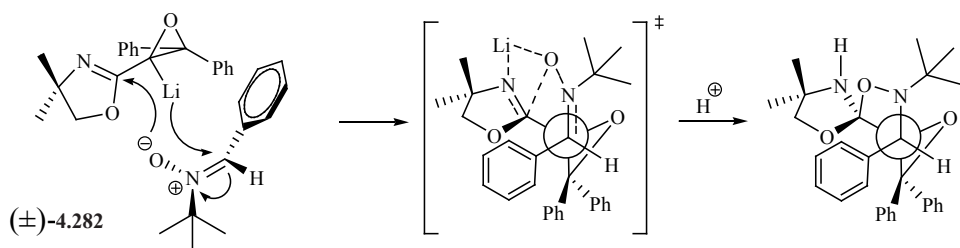
Опубликована серия работ [194; 218–220], посвященных синтезу спиро-полициклических систем с оксазолидиновыми фрагментами (4.278, R = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, CH₃(CH₂)₆ и др.), используемых для последующего получения оптически активных аминокислот и их рацемических форм [220]. Удобными исходными веществами оказались оксазолины (4.279).



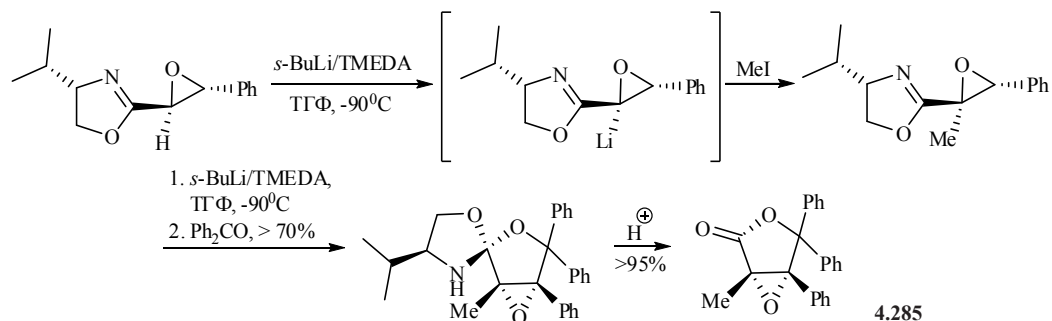
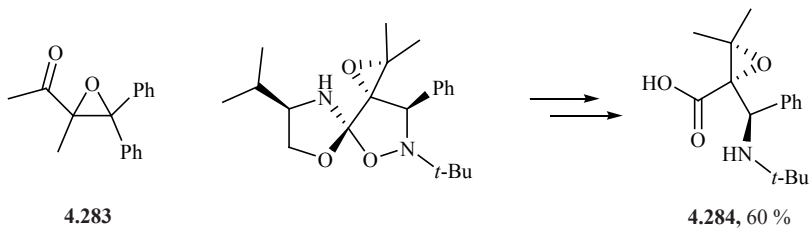
Присутствие эпексидного цикла в субстрате (4.280) приводит в результате атаки нитрона к синтезу триоксадиазадиспироундеканов (4.281) [218; 219].



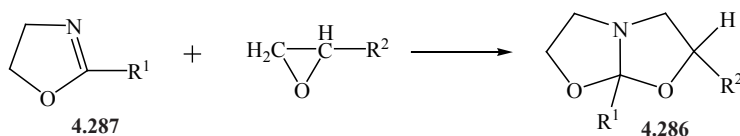
Ниже представлен механизм превращения оксирана (4.282, R = Ph):



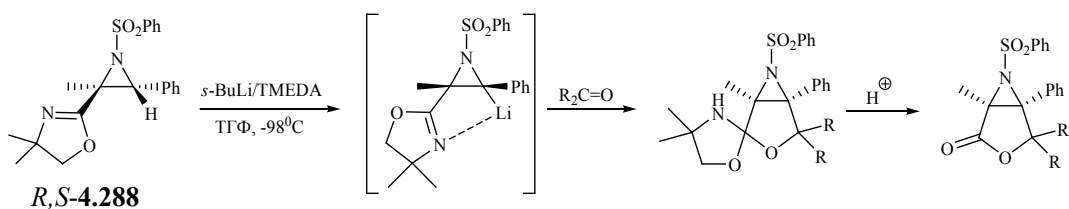
Конечными продуктами упомянутых превращений оказались ацилоксираны (**4.283**), а также оксирансодержащие аминокислоты (**4.284**) [219] или редкие эпоксилактоны (**4.285**) [221].



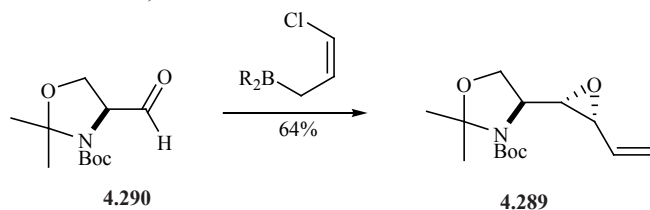
Синтез бициклических систем (**4.286**) проведен с участием оксазолинов (**4.287**, $R^1 = \text{Me, Et, } n\text{-Pr, } i\text{-Pr, Ph}$) [222].



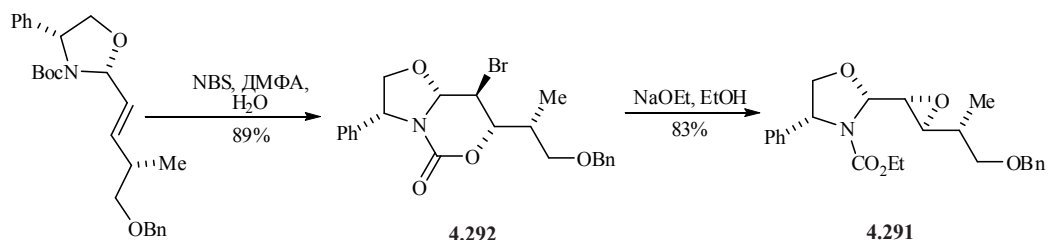
Подобные реакции характерны также для азиридинов (**4.288**) [223].



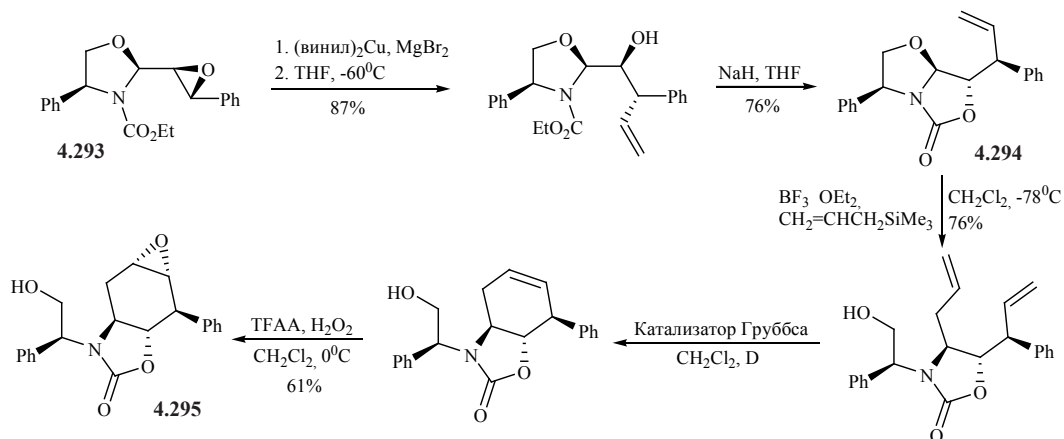
Аналогичное оксазолиновому эпексиду (**4.280**) производное оксазолидина (**4.289**) получено [224] превращением хирального альдегида Гарнера (**4.290**, $R_2B = (+)\text{-Ipc}_2B$ или 9-BBN).



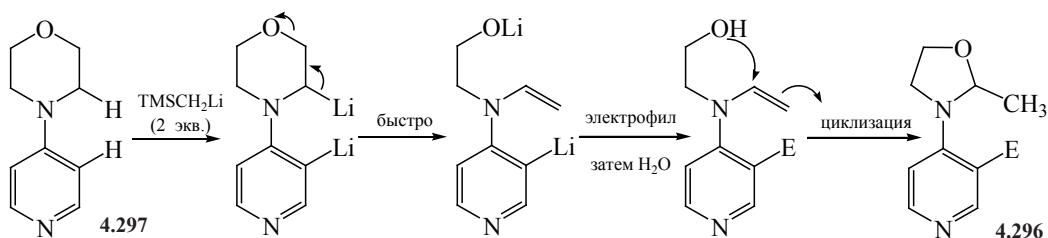
В обзорах [13; 225] упомянут синтез эпексида (**4.291**) [226] с промежуточным образованием соединения (**4.292**).



Аналог (4.293) эпоксида (4.291) сыграл роль хирального промежуточного продукта в синтезе полициклических систем (4.294, 4.295) [227].

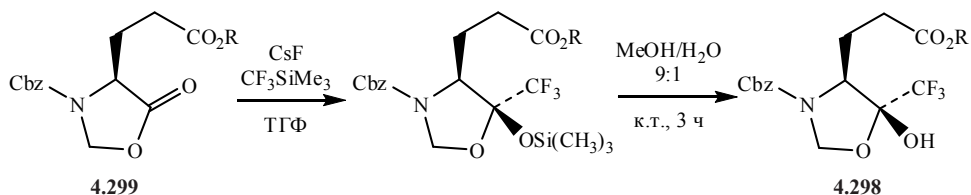


В 2008 г. предложен одnoreакторный метод синтеза оксазолидинов (4.296) сужением морфолинового цикла соединения (4.297) [228] в результате региоселективного литиирования пиридинового кольца у атома C³.

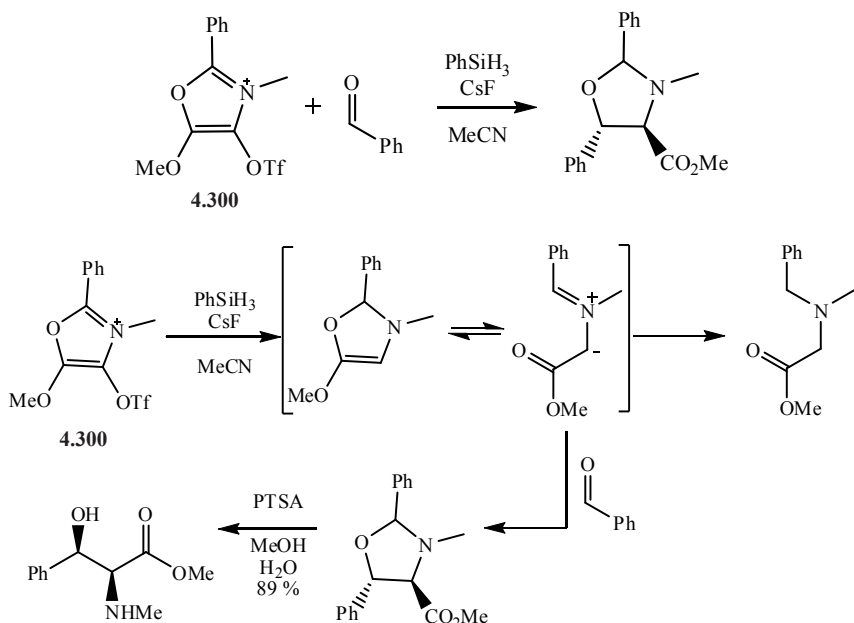


С использованием различных электрофилов получены оксазолидины (4.296, E = SMe, Cl, SnBu₃, SiMe₃). Проведение реакции с участием метанола при -78 °C приводит к получению соединения (4.296, E = H) в качестве единственного продукта.

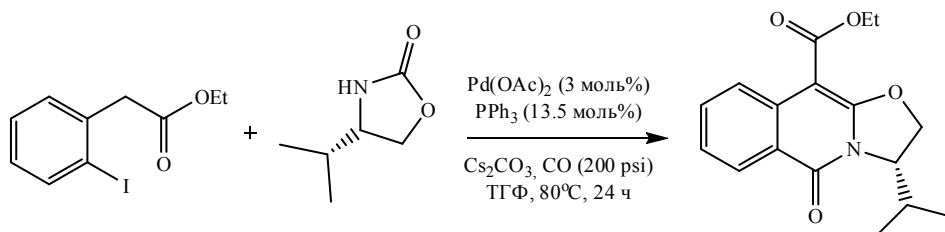
Ценный синтон (4.298) для получения ингибитора протеазы получен превращением оксазолидинона (4.299) [229].



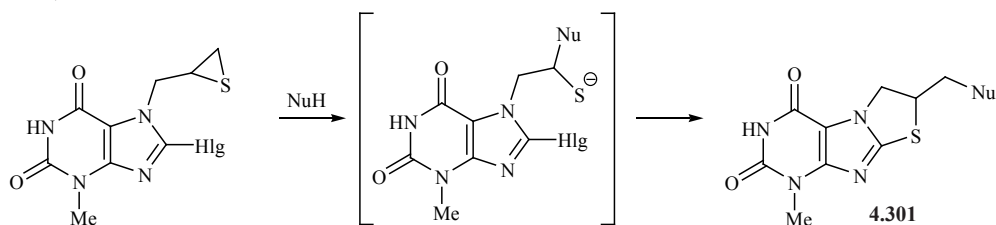
Р. Сомфай с сотрудниками [189] для синтеза замещенных оксазолидинов оптимизировали условия 1,3-диполярного циклоприсоединения альдегидов к оксазолиновой соли (4.300).



В 2009 г. разработан способ получения многочисленных трициклических систем, включающих оксазолидиновые фрагменты, на основе оксазолидинов [230].



В циклообразовании способен участвовать также тирановый цикл [231–233], трансформирующийся в тиазолидин (4.301, $\text{R} = \text{H}, \text{Me}$; $\text{NuH} =$ амины, фенолы и т. п.)

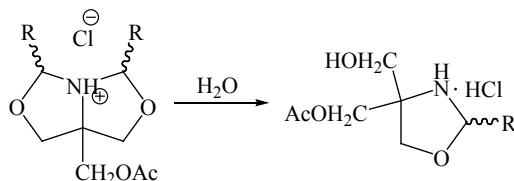


4.5. НОВЫЕ ДАННЫЕ О РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ 1,3-ОКСАЗОЛИДИНОВ

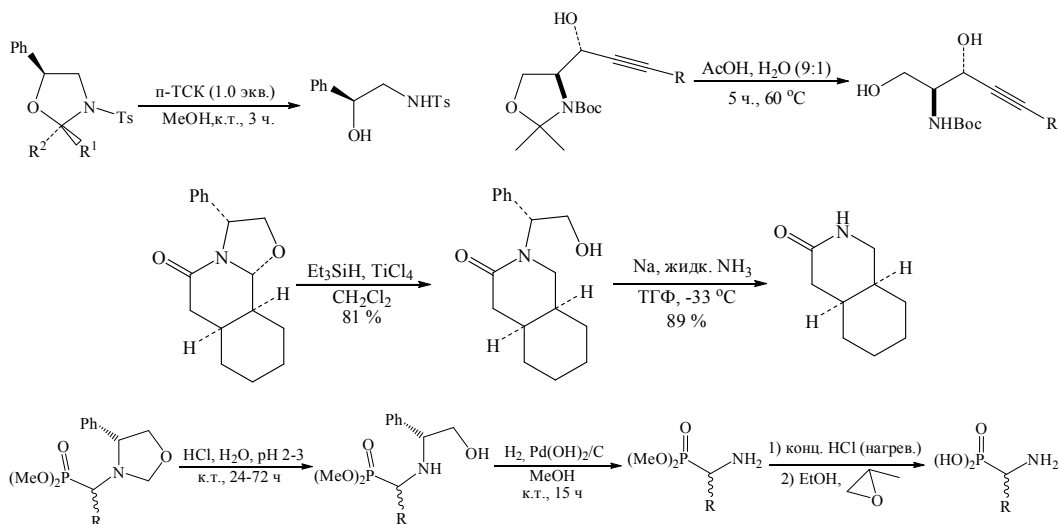
В конце 50-х годов XX века появились первые работы, связанные с химией алкалоидов и включающие изучение разнообразных реакций оксазолидинов. Интерес к ним сохраняется и поныне; превращения включают в себя реакции N-функционализации, раскрытия оксазолидинового фрагмента (гидролиз, взаимодействие с восстановителями и металлорганическими соединениями), а также трансформации оксазолидинов в другие гетероциклические системы.

4.5.1. Гидролитическое расщепление

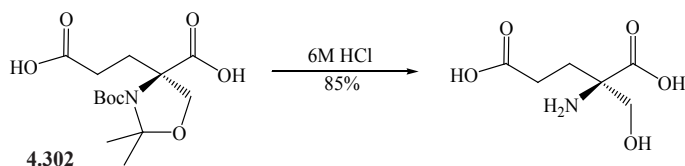
Гидролиз оксазолидинов с образованием карбонильных соединений и аминоспиртов обычно легко осуществляется водой [44] и катализируется как кислотами, так и щелочами [3]. Эта особенность отмечена при изучении оксазолидинов, полученных из эфедриновых алкалоидов [7], а также других замещённых оксазолидинов [4; 116; 234].



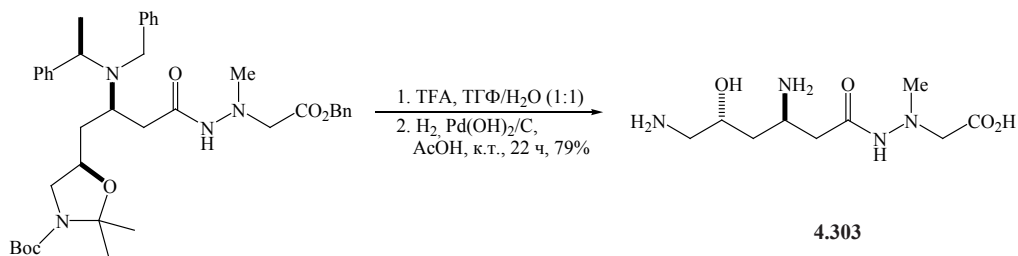
Дециклизация оксазолидинов легко протекает под действием *n*-толуолсульфокислоты [213; 235], уксусной кислоты [236], триэтилсилана [82], соляной и серной кислоты [74].



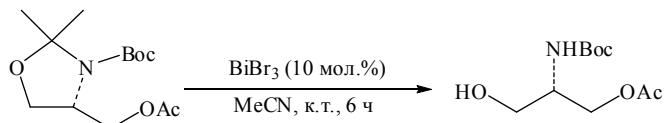
Гидролиз оксазолидина (**4.302**) этим же реагентом привел к получению аминокислоты, которая является сильным агонистом mGluR3 и слабым антагонистом mGluR2 рецепторов и весьма перспективна для лечения заболеваний ЦНС [116; 214; 237].



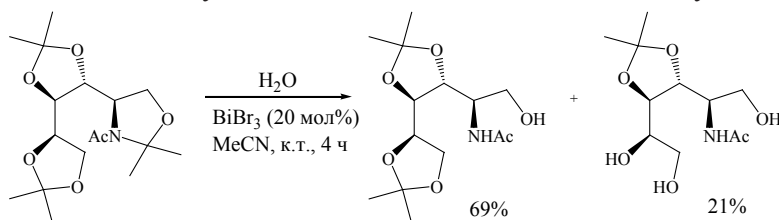
Гидролизом трифторуксусной кислоты получен псевдопептидный антибиотик (+)-негатицин (**4.303**), проявляющий сильную ингибирующую активность против грамположительных и грамотрицательных бактерий и обладающий слабой токсичностью [120].



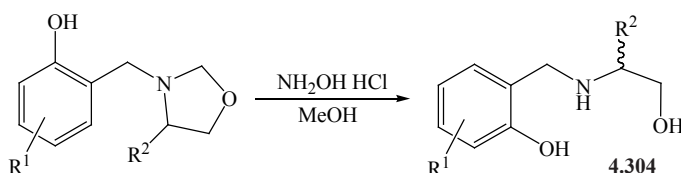
В ряде случаев в реакциях гидролиза используют специальные катализаторы, в частности бромид висмута (III) [238].



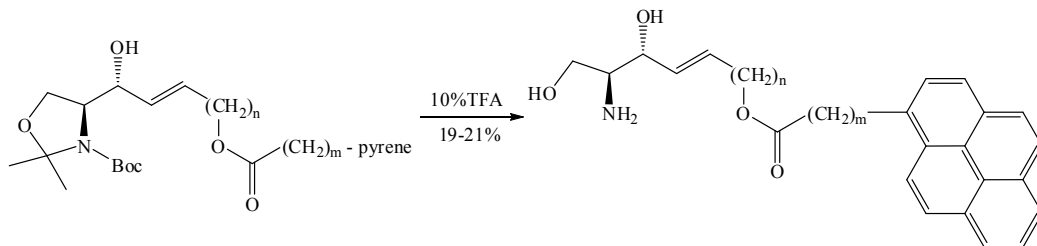
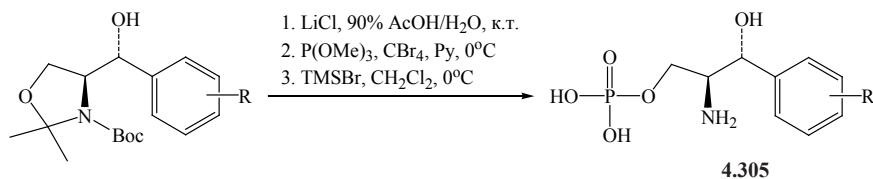
Гидролиз особенно важен как способ хемоселективного снятия защиты N,O-аминалей в присутствии диоксолановых фрагментов. В [239] описан гидролиз оксазолидинов в метаноле с участием ионообменной смолы Amberlyst 15.



Использование солянокислого гидроксилamina позволило синтезировать аминоспирты (**4.304**, $R^1 = \text{Alk, Ph, H}$, $R^2 = i\text{-Pr, } i\text{-Bu, Me, PhCH}_2$) [73].

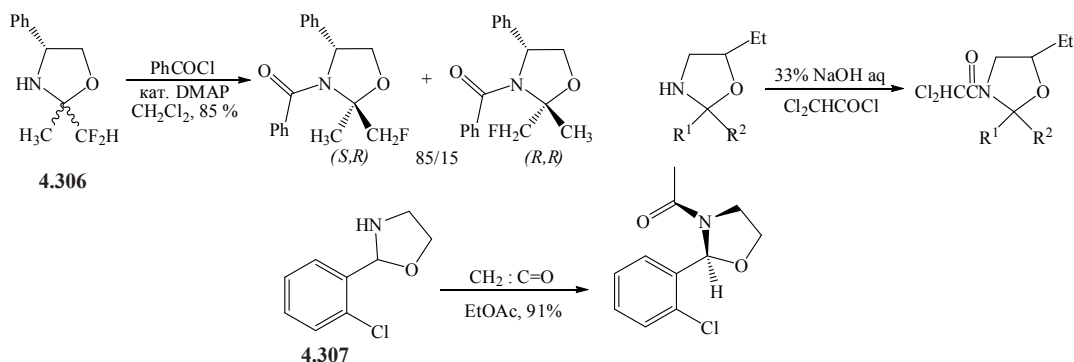


Снятие защиты сопровождается в ряде случаев функционализацией нуклеофильных центров [240]. Продукты реакций (**4.305**, $R = \text{Alk}$) представляют собой важные регуляторы биологических процессов. Дециклизация оксазолидинов 10 % трифторуксусной кислотой в хлористом метиле или воде позволяет одновременно снять защиту у атома азота [241].

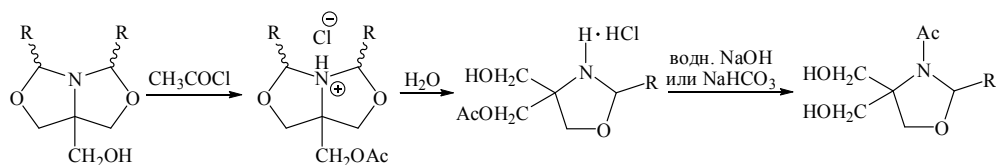


4.5.2. Синтез N-замещенных оксазолидинов

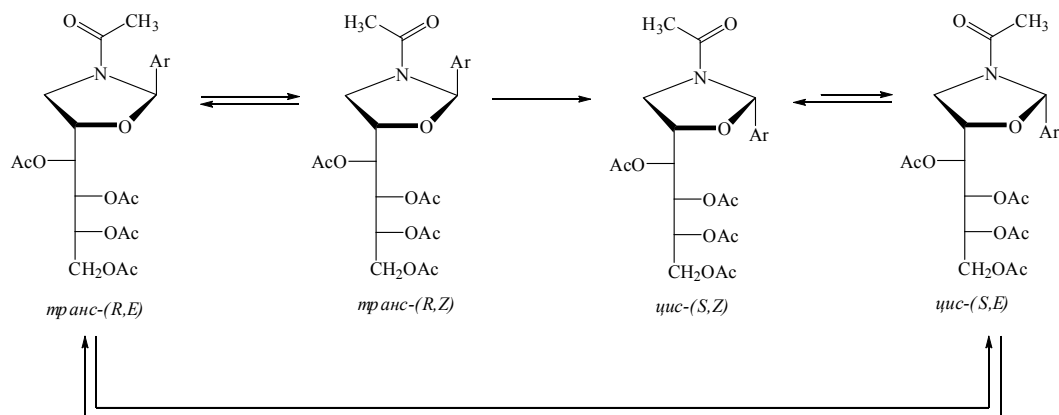
Известно, что в безводной среде удастся осуществить кватернизацию оксазолидинов с получением их аммонийных солей [7; 242]. Ацилирование (4.306) проводят действием различных реагентов, обычно оно протекает по атому азота [95; 131]. В [89] ацилирование соединений (4.307) проводят действием кетена.



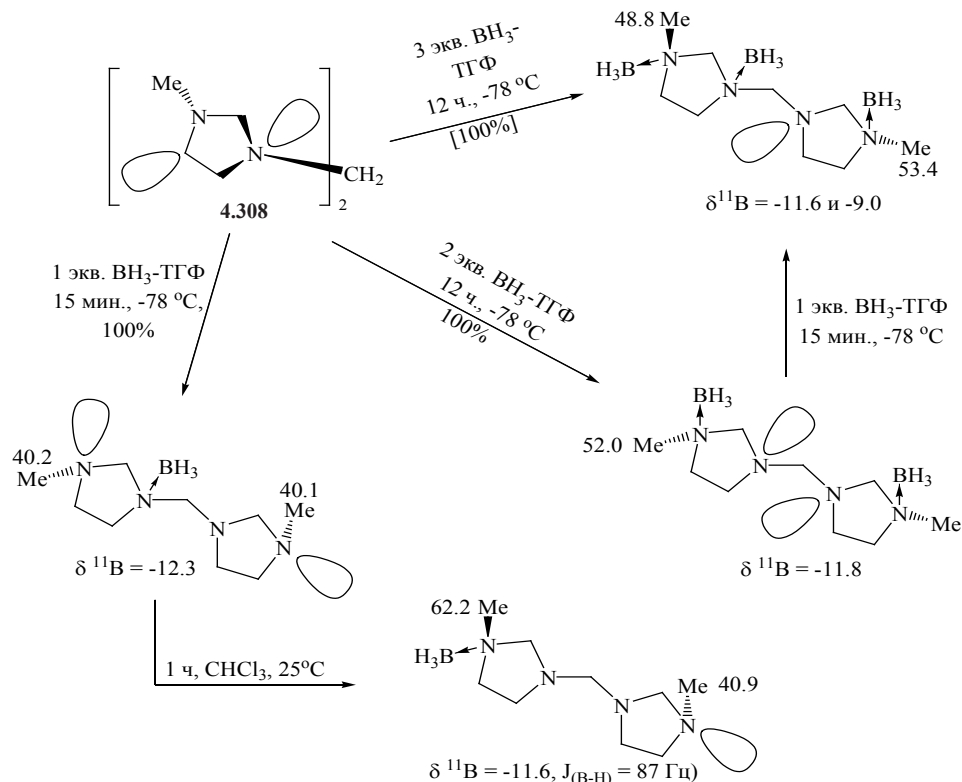
Соли оксазолидиния подвергаются O-ацилированию по свободной гидроксильной группе с последующей миграцией ацильного остатка к атому азота [44].



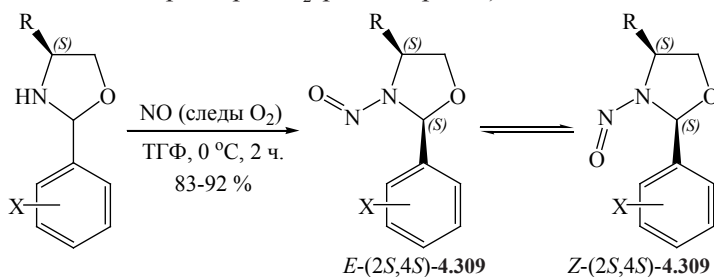
Установлено конформационное равновесие N-ацилоксазолидинов, полученных на основе аминсахаров [44].



В работе [71] изучено взаимодействие 1,3-оксазолидин-3-ил-метил)-1,3-оксазолидинов (4.308) с бораном. Структуры аддуктов, полученных при использовании различных соотношений реагентов, исследованы с помощью ЯМР ^{11}B и расчетом (*ab initio* 3-21G*).

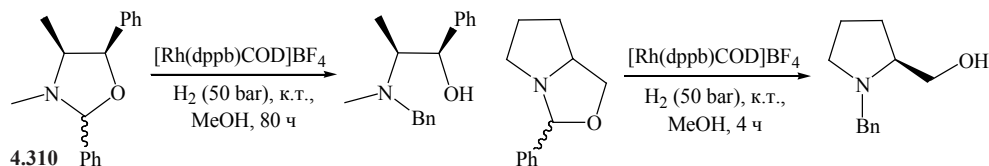


Изучено N-нитрозилирование оксазолидинов окисью азота [45]; оно протекает высокодистереоселективно с образованием N-нитрозо-(2*S*,3*S*)-1,3-оксазолидинов (**4.309**, R = Bn, Ph, X = H, *p*-Cl, *p*-NO₂, *p*-OMe, *p*-Me) с высокими выходами.

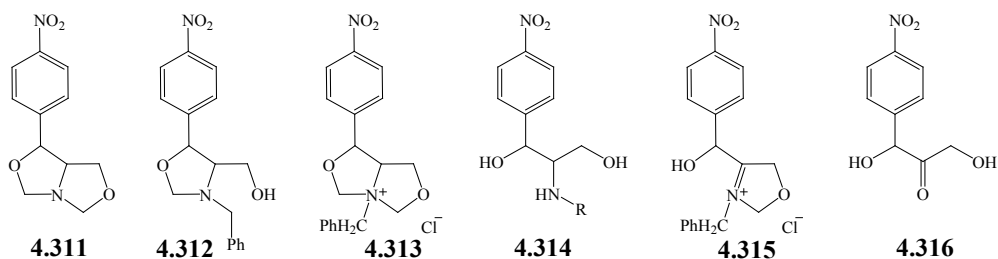


4.5.3. Восстановление и окисление 1,3-оксазолидинов

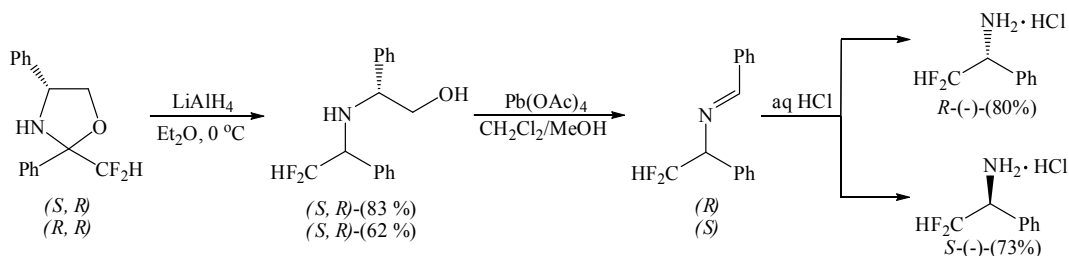
Кроме гидролиза 1,3-оксазолидинов хорошо известны реакции восстановления-окисления соединений этой группы. Гидрогенолиз соединения (**4.310**) осуществляли с помощью катализатора, в основе которого лежит комплекс родия с 1,4-бис(дифенилфосфино)бутаном (dppb) [243]. Восстановление протекает в мягких условиях (50 бар H₂, комнатная температура); в результате региоселективного восстановления 1,3-оксазолидинов с количественным выходом получают диалкиламиноэтанола.



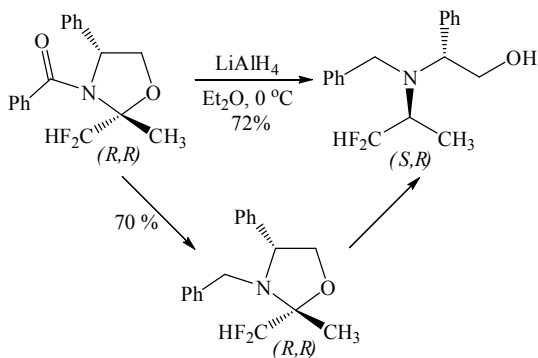
В работе [244] исследован гидразинолиз соединений (**4.311–4.312**) в этаноле в течение 40 ч при комнатной температуре с последующим кипячением (1 ч). Соединения (**4.311, 4.312**) реагировали с гидразином с раскрытием оксазолидинового цикла и количественно превращаясь в соответствующие аминодиолы (**4.314**, R = H, CH₂Ph). Обнаружено несколько направлений реакции, приводящих как к соединениям (**4.314**), так и к продуктам (**4.315, 4.316**).



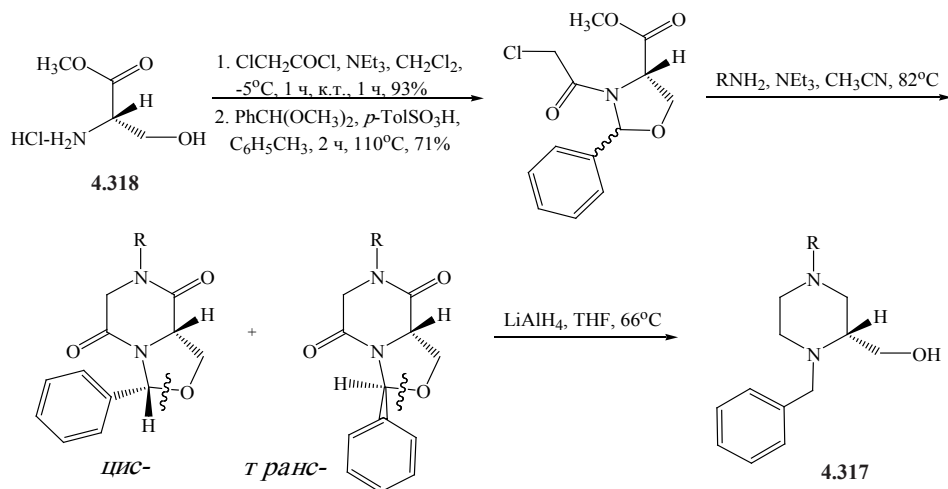
Восстановление оксазолидинов, как и многих других органических субстратов, успешно проводят с помощью комплексных гидридов металлов и прежде всего алюмогидрида лития [131; 245; 246]. В работе [131] подтверждена строгая стерео- и региоселективность восстановления изомерных оксазолинов:



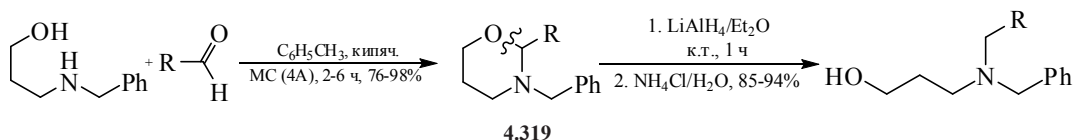
Присутствие в молекуле оксазолидина ацильных групп предопределяет возможность их хемоселективного восстановления алюмогидридом лития до алкильных или аралкильных производных с последующим раскрытием цикла [131; 247].



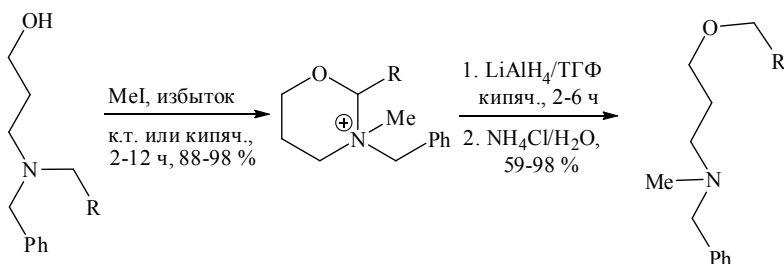
С использованием алюмогидрида лития в качестве восстановителя получены хиральные нерацемические (пиперазин-2-ил)метанола, обладающие сродством к σ -рецептору (**4.317**, R = Me, Bu, CH₂Ph, CH₂CH₂Ph, C₆H₁₁, Ph, CH₂CH₂OH и др.). Оксазолидины получены с использованием метилового эфира (*S*)-серина (**4.318**) [245].



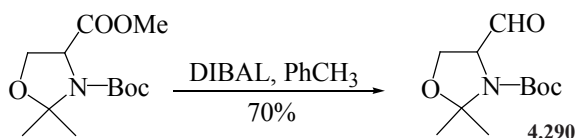
Результаты этой работы [245] свидетельствуют о хемоселективном разрыве в молекулах оксазолидинов связи C—O, приближенной к атому азота, по аналогии с реакциями каталитического гидрирования [243]. Также закономерность отмечена для реакций восстановления 1,3-оксазинов (4.319, $\text{R} = \text{Me}$, Et , $i\text{-Bu}$, PhCH_2CH_2 , $\text{PhCH}=\text{CH}$, Ph , 4- MeOC_6H_4) алюмогидридом лития [246]. Эти циклические системы получены по аналогии с оксазолидинами взаимодействием γ -аминоспиртов с альдегидами в кипящем толуоле в присутствии молекулярных сит (МС).



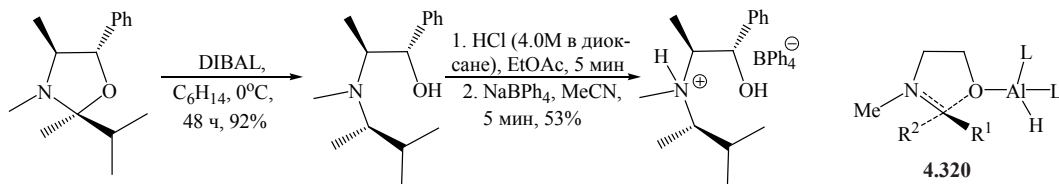
Известно, что в безводной среде удастся осуществить кватернизацию оксазолидинов с получением их аммонийных солей [7; 242]. Полученные аналогично четвертичные соли 1,3-оксазинов восстановлены алюмогидридом лития [246]. Показательно изменение региохимии реакции, протекающей с разрывом связи $\text{C}-\text{N}^+(\text{CH}_2\text{Ph})\text{Me}$.



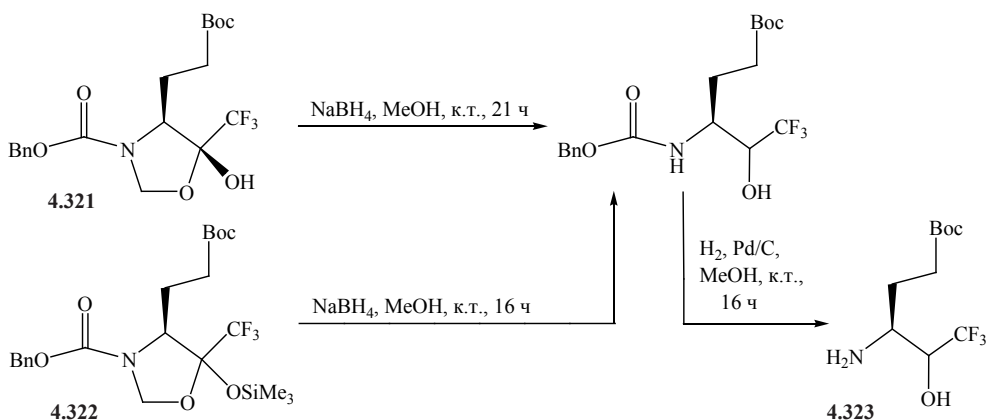
С помощью дибутилалюмогидрида лития (DIBAL) проведено восстановление внециклических карбметоксигрупп и получен известный альдегид Гарнера (4.290) — идеальный стартовый материал для синтеза ряда природных антибиотиков в энантиомерно чистой форме [29].



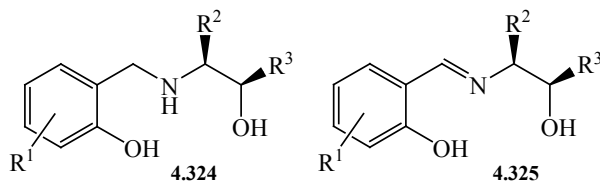
Этот восстановитель, как и алюмогидрид лития, был использован для получения третичных аминоспиртов [107]. На примере оксазолидинов, полученных из псевдоэфедрина и эфедрина и различных кетонов, обнаружена высокая диастереоселективность расщепления гетероциклического фрагмента, происходящего с сохранением конфигурации хиральных центров, подтвержденным с помощью рентгеноструктурного анализа [101]. По мнению авторов, передача гидрид-иона от восстановителя к субстрату происходит внутримолекулярно, переходное состояние имеет структуру (4.320), в которой связь C–O удлинена и ослаблена, но формально оксазолидиновый фрагмент сохраняется нетронутым [101].

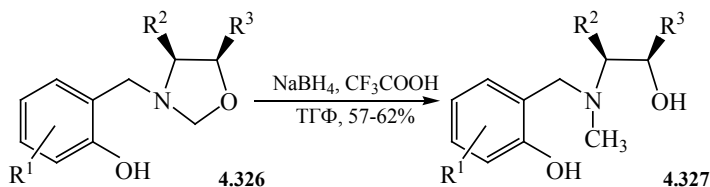


В работах [73; 229; 248; 249] описано восстановление оксазолидинов борогидридом натрия. По данным работы [229], этот восстановитель способен не только к расщеплению цикла соединения (4.321), но и удалению силильной защиты гидроксильной группы соединения (4.322). Однако освобождение аминогруппы нуждается в действии водорода на палладиевом катализаторе (синтез соединения 4.323).

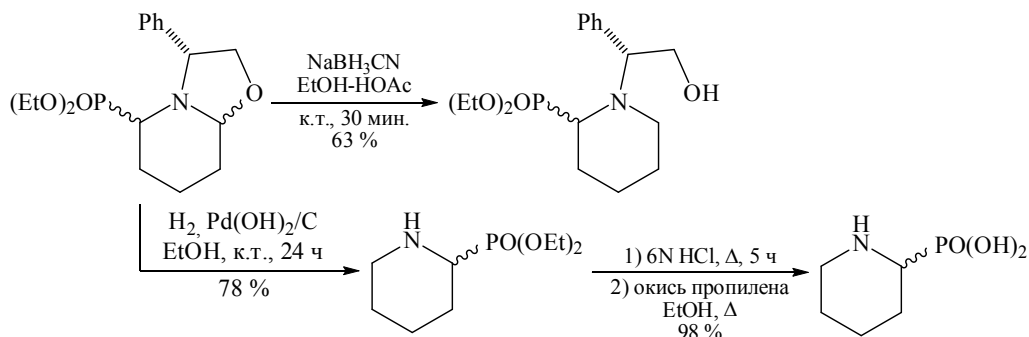


Поскольку аминоспирты (4.324), полученные восстановлением соответствующих шиффовых оснований (4.325), представляют собой высококлассные лиганды для катализа мультикомпонентных реакций, авторы [73] сделали попытку получить эти соединения восстановлением оксазолидинов (4.326). Синтез N-метилированных аминоалкоголей в подобных реакциях в присутствии кислот Бренстеда и Льюиса является результатом действия стереоэлектронных эффектов [250]. Аминоспирты (4.327) удачно проявили себя при осуществлении каталитических асимметрических синтезов.

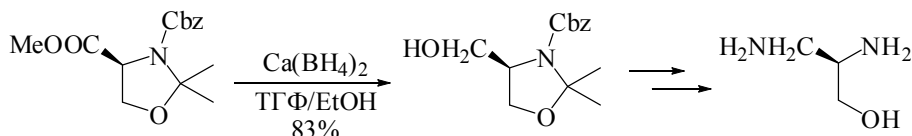




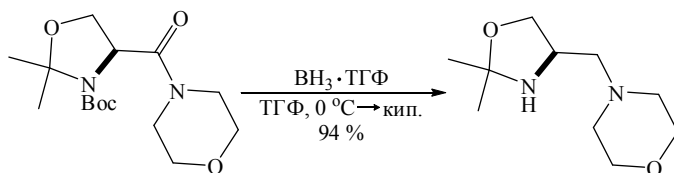
В [144] в качестве восстановителя использован цианборгидрид натрия:



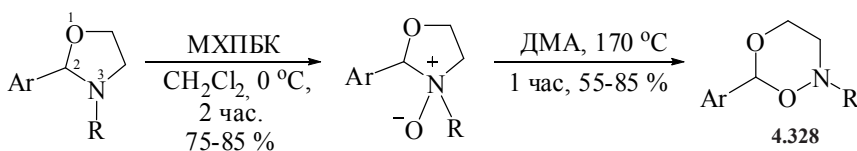
С использованием боргидрида кальция получены ценные (*R*)- и (*S*)-2,3-диаминопропанола, которые необходимы как стартовые блоки в медицинской химии [112].



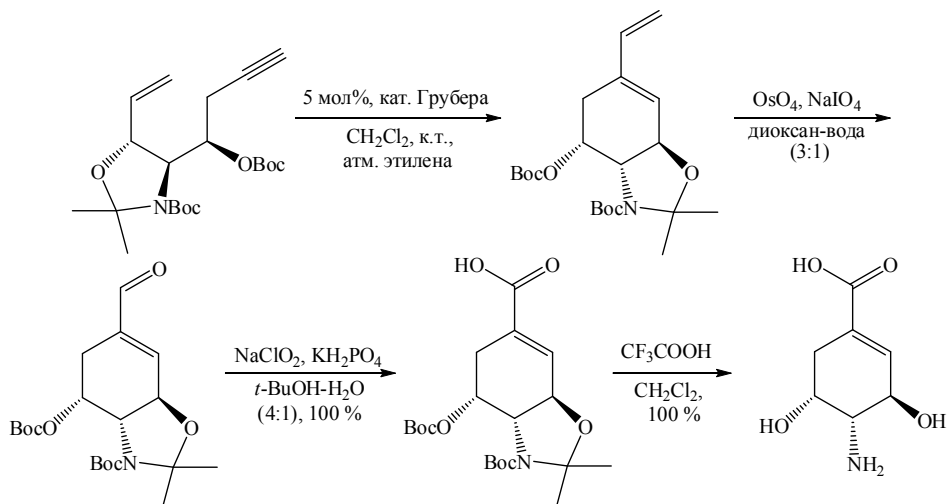
Для хемоселективного восстановления прилежащего к циклу заместителя пригоден боран [251].



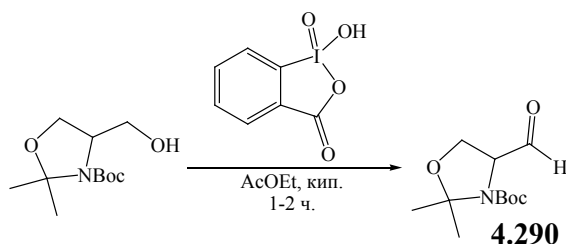
В качестве окислителя оксазолидинов использованы пероксикислоты. 3-Алкил-2-арилоксазолидины окисляли 3-хлорпероксибензойной кислотой, полученные оксазолид-N-оксиды подвергали термической обработке; в результате перегруппировки получены 2-алкил-6-арил-3,4-дигидро-2*H*-1,5,2-диоксазины (**4.328**) с выходом 55–85 % [252].



Два последние превращения проведены действием окислителей. Некоторые окислители, будучи инертными по отношению к оксазолидиновому фрагменту, трансформируют функциональные группы, входящие в структуру соединений [253].



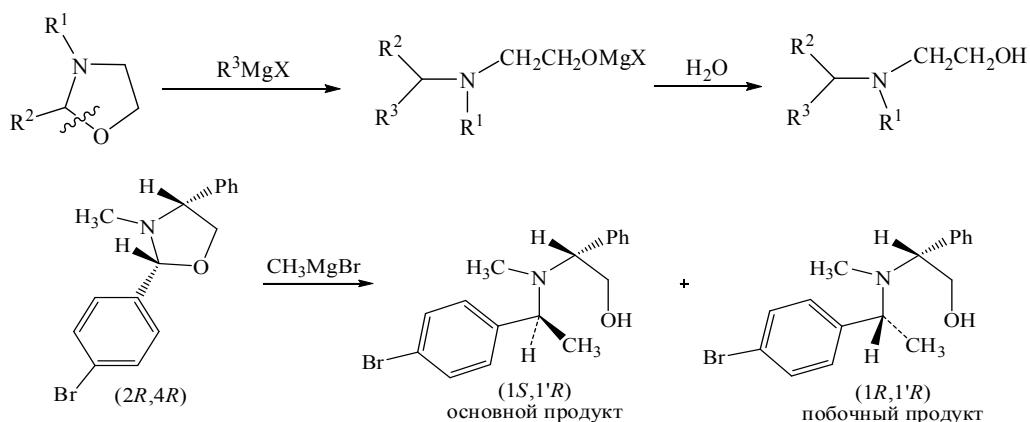
К таким соединениям относятся *o*-йодоксибензойная кислота (IBX) [254], известная в качестве окислителя аминспиртов [255]. В работе [256] она успешно использована для получения энантимерно чистого альдегида Гарнера (**4.290**), ценного интермедиата в полных синтезах природных соединений [257; 258].



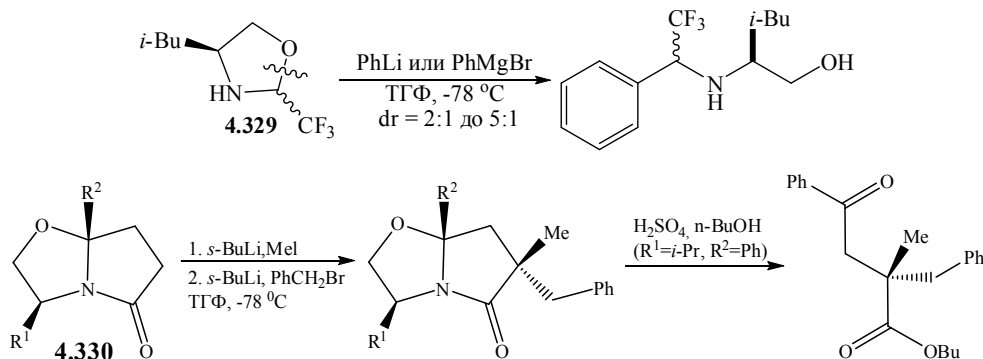
4.5.4. Взаимодействие с элементарными соединениями

Замещенные 1,3-оксазолидины при взаимодействии с металлоорганическими соединениями претерпевают раскрытие цикла с образованием N-алкилированных продуктов. На течение реакций оказывают влияние электронные и стерические эффекты заместителей в молекулах реагентов [4; 31; 49; 83].

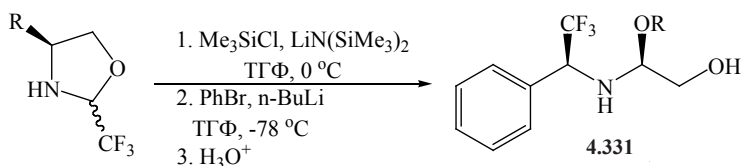
Среди реакций 1,3-оксазолидинов эти превращения имеют особую ценность, поскольку обеспечивают возможность и экспериментальную простоту получения вицинальных аминспиртов с третичными атомами азота [3; 49; 259–262].



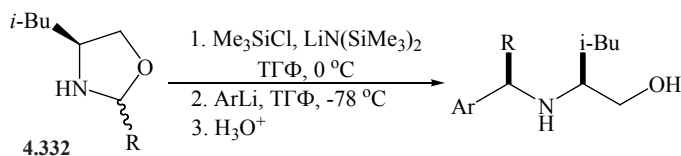
Изучено присоединение органометаллических соединений к оксазолидинам (**4.329**) [126] и бициклическим лактамам (**4.330**, $R^1 = \text{Ph}$, *i*-Pr, *t*-Bu, $R^2 = \text{Ph}$, Me, H) [263].



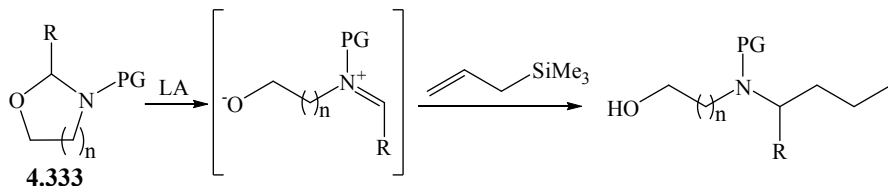
Разработан метод стереоселективного синтеза аминоспиртов (**4.331**, $R = \text{Et}$, *i*-Pr, *t*-Bu, CH_2Ph) с соотношением стереоизомеров от 35 : 1 до 100 : 1.



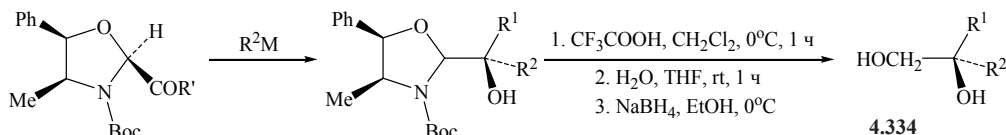
Методика нашла подтверждение при проведении алкилирования (арилирования) оксазолидинов (**4.332**, $R = \text{CF}_3$, CF_2CF_3 , CF_2H ; Ar = 1-нафтил, 4- BrC_6H_4 , 3- MeOC_6H_4 , 3- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$, 3-пиридил, 2-фурил, Ph и др.) [126].



Раскрытие цикла соединений (**4.333**, $n = 1, 2$) успешно достигается аллилтриметилсиланом в присутствии кислот Льюиса (TiCl_4 , SnCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) [83].

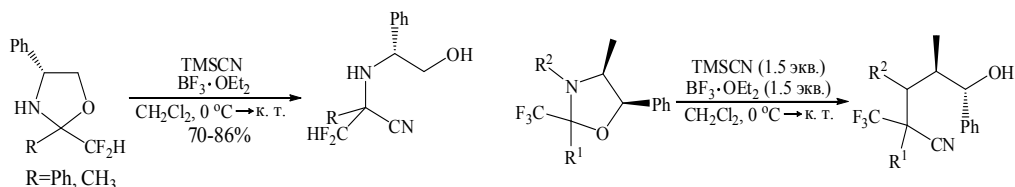


С использованием оксазолидинов в качестве промежуточных продуктов удалось получить также недоступные ранее вицинальные диолы (**4.334**, $R^2 = \text{Me}$, Ph, Et, $\text{CH}_2=\text{CH}$, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$) [85].

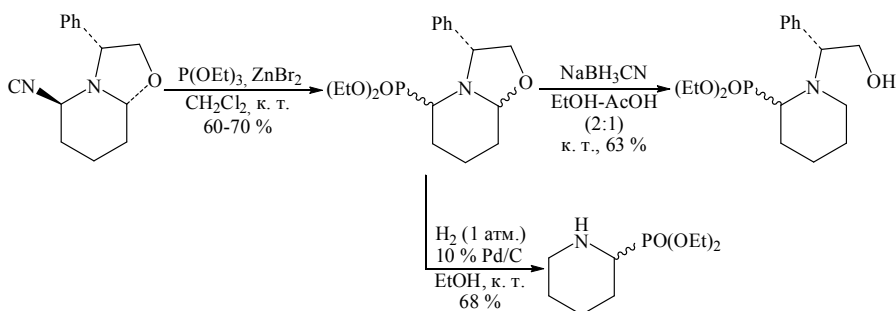


Введение нитрильной группы с раскрытием цикла достигается действием TMSCN [131; 264]. В данном превращении, подобном реакции Штреккера, изуче-

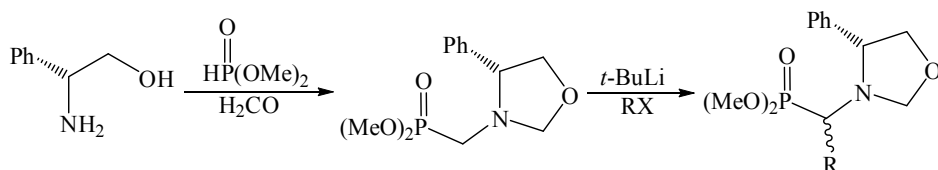
ны в качестве катализаторов и другие кислоты Льюиса ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$, MgBr_2). Выход аминоспиртов в каждом случае 58–93 % [264].



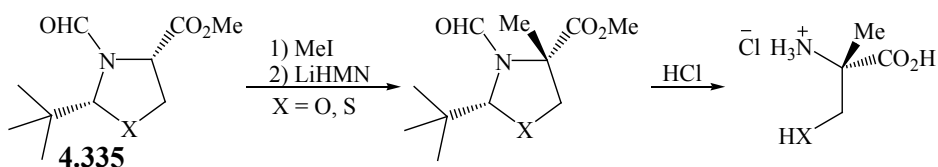
Введение нитрильной группы в оксазолины расширяет синтетические возможности их производных [144].



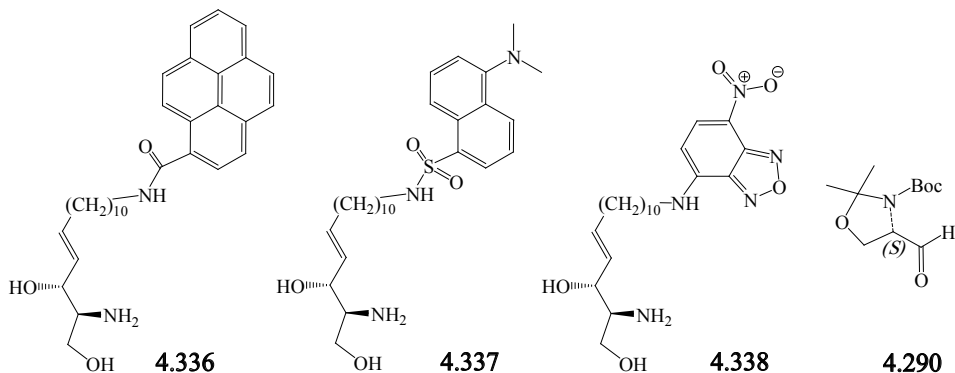
В [74] предложен простой метод асимметрического синтеза α -аминофосфоновых кислот.



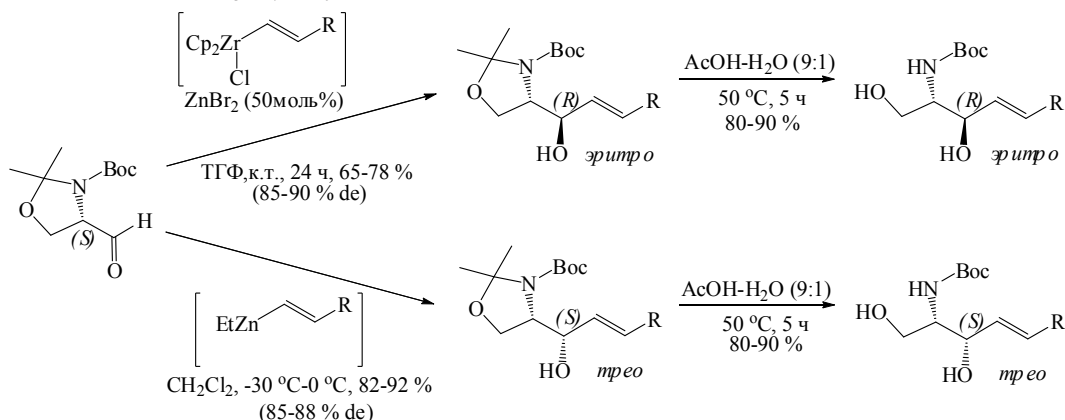
Методики введения метильного заместителя в оксазолидиновый и тиазолидиновый фрагменты соединения (4.335) предложены в патенте [265].



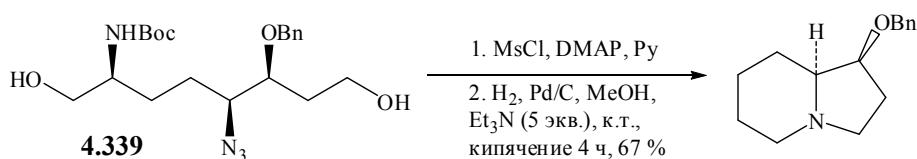
Аналогично превращением соответствующих оксазолидинов получены аминоспирты (4.336–4.338), стартовым продуктом для синтеза которых послужил альдегид Гарнера (4.290) [241].



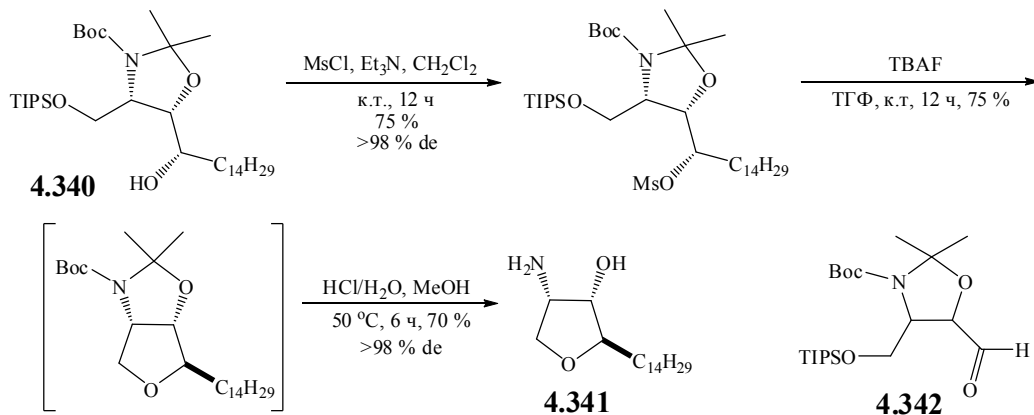
На основе альдегида Гарнера получены аналоги соединений (4.336–4.338), в которых $R = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$, $\text{C}_{10}\text{H}_{21}$, Ph [266].



Дециклизация оксазолидинов во всех случаях проведена действием смеси уксусной кислоты с водой при 50 °С. Подобные условия ($\text{AcOH} - \text{ТГФ} - \text{H}_2\text{O}$, 5 : 1 : 1) приведены также в работе [267]. Полученный при этом аминоспирт (4.339) подвергнут далее необычной циклизации, приводящей к алкалоиду (–)-слафрамину.



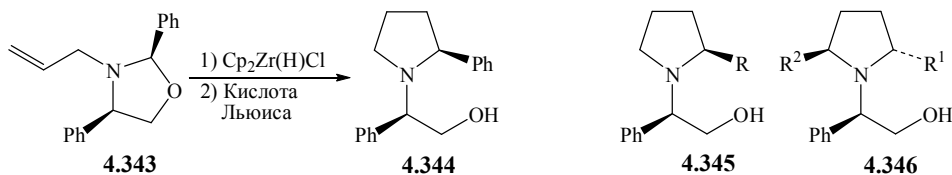
Проведено превращение оксазолидина (4.340) в аминоспирт с тетрагидрофурановым фрагментом (4.341) с использованием триизопропилсилильной группы (TIPSO) [111]. Строение диацильного производного аминоспирта (4.341) подтверждено рентгеноструктурным анализом.



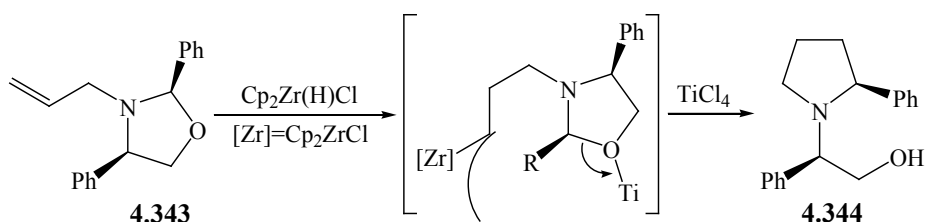
Приведенные выше разнообразные методики гидролиза являются необходимой и важной частью синтеза новых сложных биологически важных аминоспиртов на основе более доступных представителей этой группы соединений по схеме, включающей образование оксазолидинов, последующее наращивание боковой цепи и последующее снятие защиты [258]. Нарастивание цепи заместителя у атома углерода оксазолидина представляется наиболее перспективным, если он содержит карбонильную группу. В этом плане наиболее успешно используются в качестве базового звена альдегид Гарнера и его аналоги, в частности, альдегид (4.342), превращенный в оксазолидин (4.340) действием реагента Гриньяра [111].

4.5.5. Превращение 1,3-оксазолидинов в другие гетероциклические системы

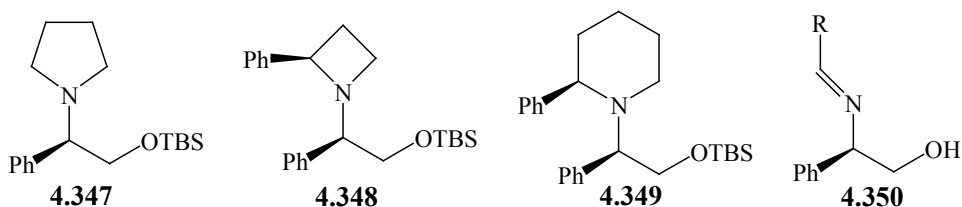
Имеются примеры трансформаций оксазолидинов в другие азот- и кислород-содержащие циклические системы, а также в S- и P-содержащие гетероциклы. В работах [268–270] приведены примеры превращения замещённых оксазолидинов (4.343) в пирролидины (4.344). Этим методом получены также пирролидины (4.345, R = *i*-Pr, *n*-C₃H₁₁, 2- и 3-фурил и Ar), а также их аналоги (4.346).



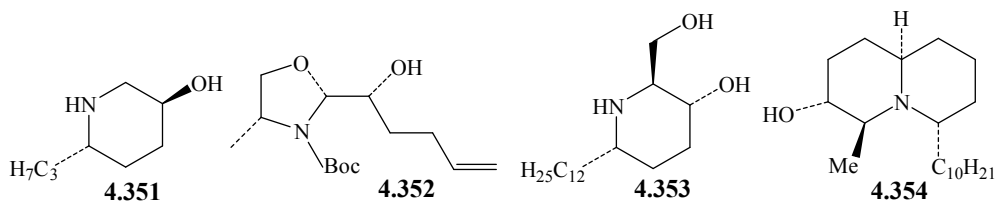
Превращение происходит по схеме:



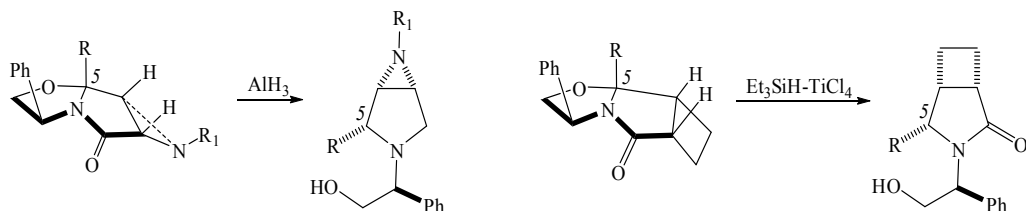
В [268] приведены данные о синтезе различных азициклических систем (4.347–4.349) на основе иминов (4.350), предшественников оксазолидинов.



На основе замещённых оксазолидинов получены два природных алкалоида (–)-дезоксопрозопинин и (+)-псевдоконгидрин (4.351) [188]. Соединения (4.352, 4.353) используются как стартовый материал большого количества ценных веществ, в том числе аналога (4.354) клавериктина [188].



Подобные превращения проведены с сохранением азиридинового и других фрагментов [271].



На примере соединения (**4.355**), полученного циклизацией диена (**4.356**) с помощью катализатора Груббса [253], изучено взаимодействие оксазолидинов с реагентом Джонса, приводящее к аминокислотам (**4.357**, R = Ts, OCOCH₂Ph), а затем к бициклическому лактаму (**4.358**) [272].

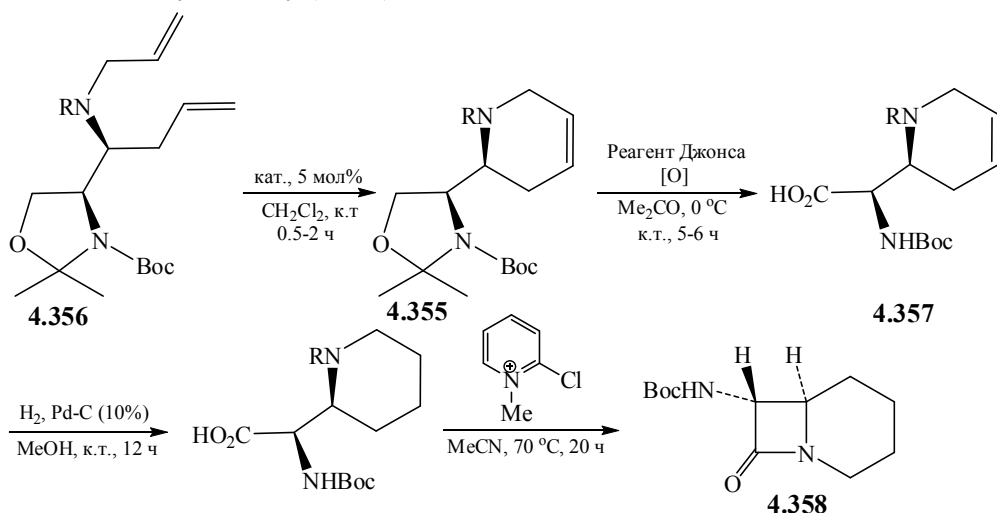
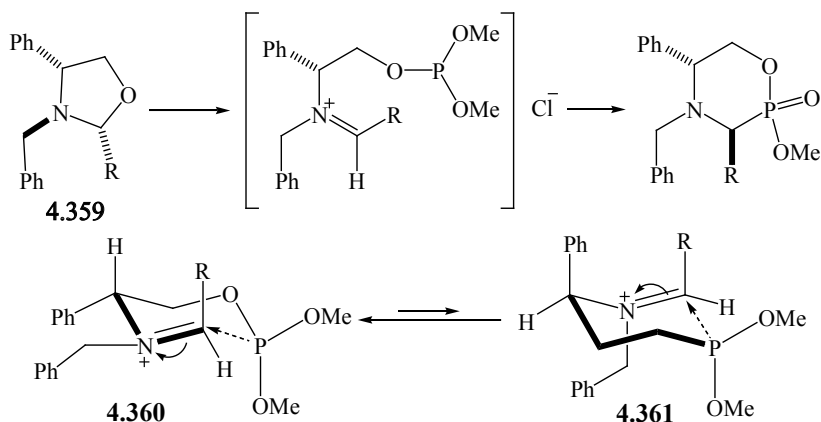
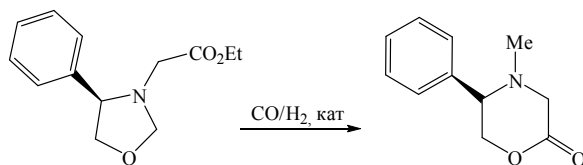


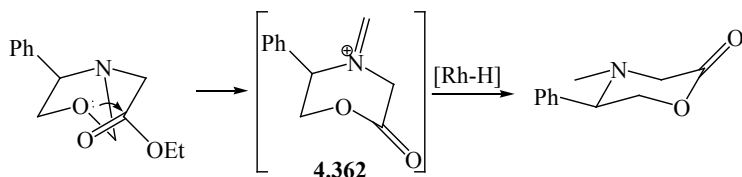
Схема превращения оксазолидина (**4.359**) и равновесные формы интермедиатов (**4.360**, **4.361**) приведены ниже [75].



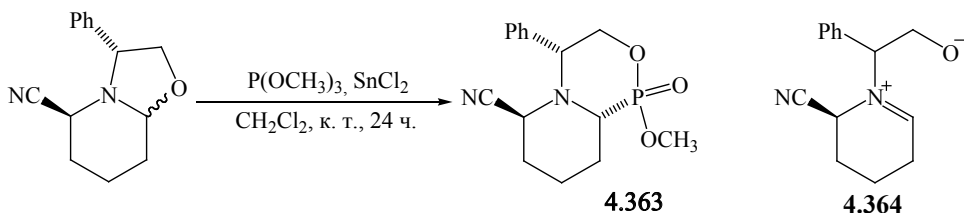
Проведено хемоселективное внутримолекулярное восстановительное расширение цикла оксазолидином, катализируемое родием [Rh(COD)Cl]₂/KI [69].



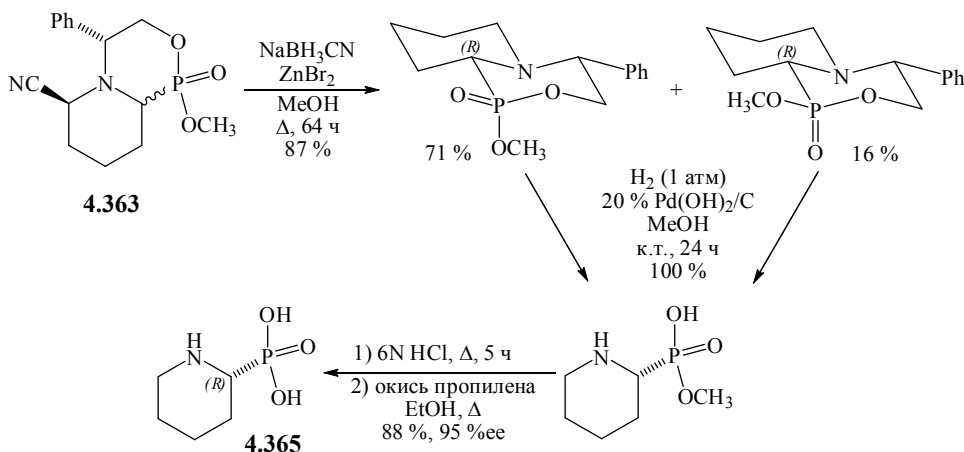
Предложен механизм реакции, проходящей через промежуточный иминиевый ион (**4.362**).



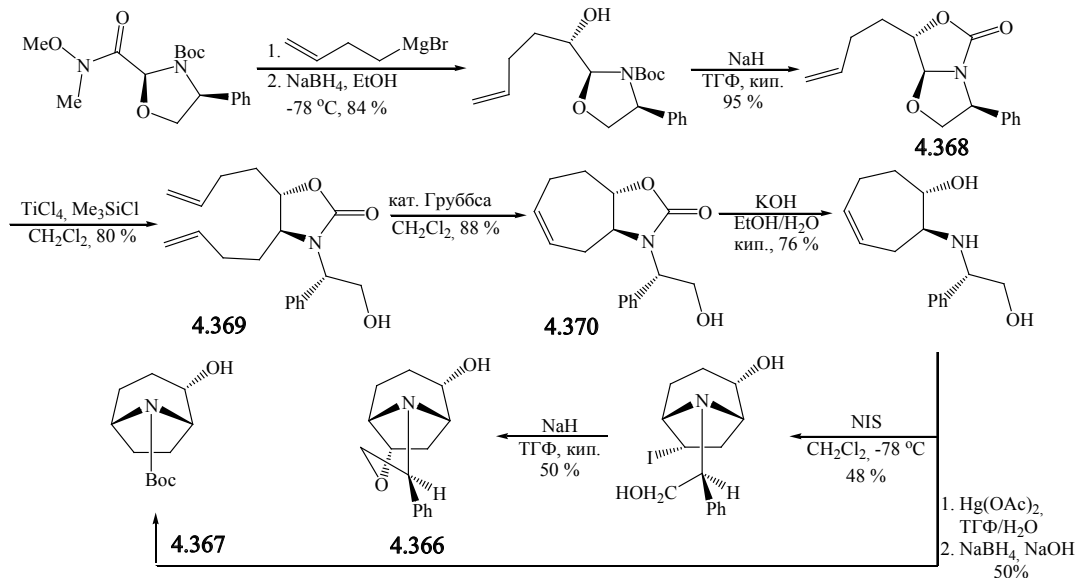
В работе Г. Шустова с сотр. показана возможность получения замещённых морфолинонов на основе 1,3-оксазолидинов [86]. В [75; 144] описан синтез 2-циано-6-оксазофосфоринана (**4.363**). По мнению авторов, интермедиат имеет структуру (**4.364**).



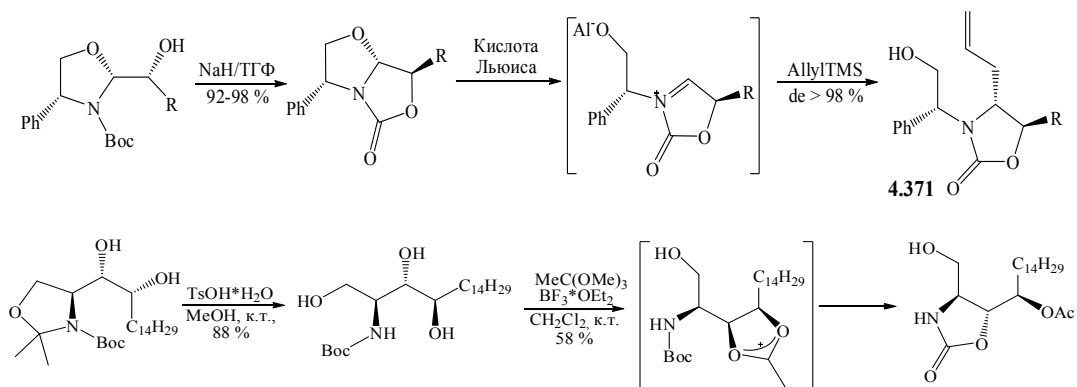
Соединение (**4.363**) позволило осуществить асимметрический синтез (*R*)-пиперидин-2-илфосфиновых кислот (**4.365**) по схеме:



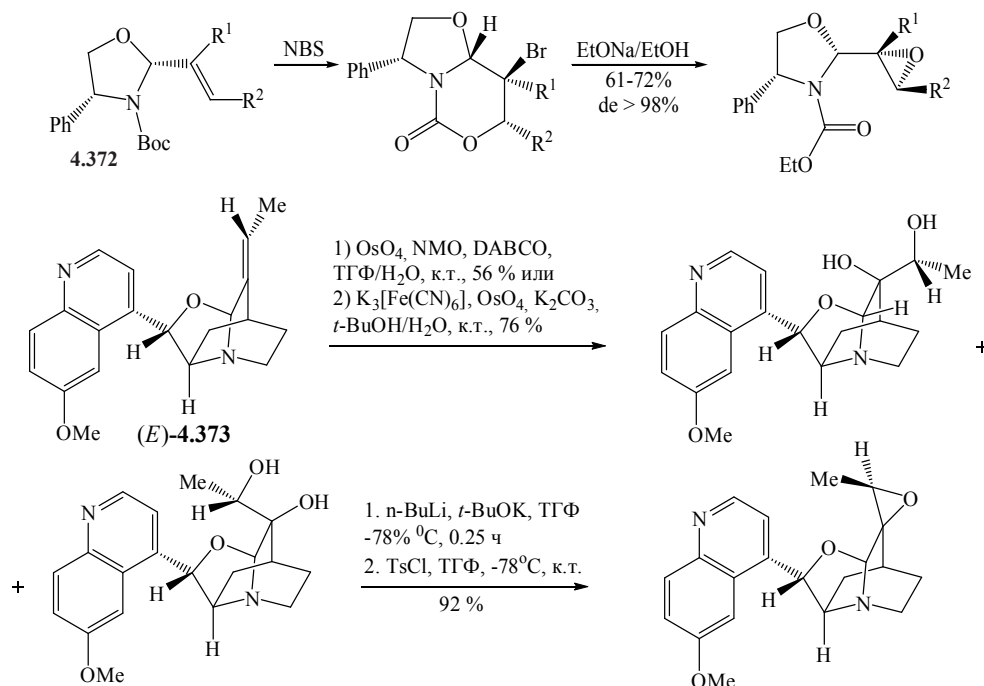
В [273] описано превращение оксазолидинов в энантиомерночистые 8-азабицикло[3.2.1]октаны (**4.366**, **4.367**). Из схемы следует возможность получения интермедиатов с оксазолидиноновым фрагментом (**4.368–4.370**).



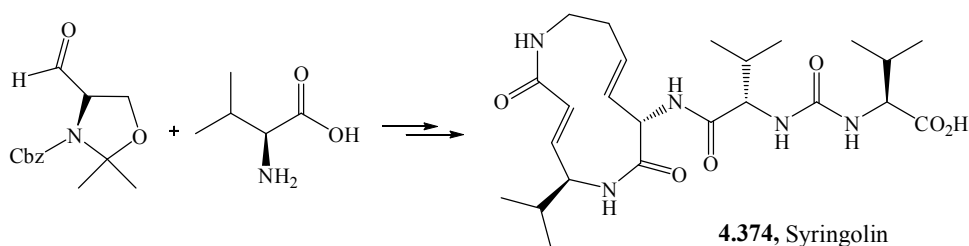
1,3-Оксазолидиноны (**4.371**) получены также другими путями [269; 274].



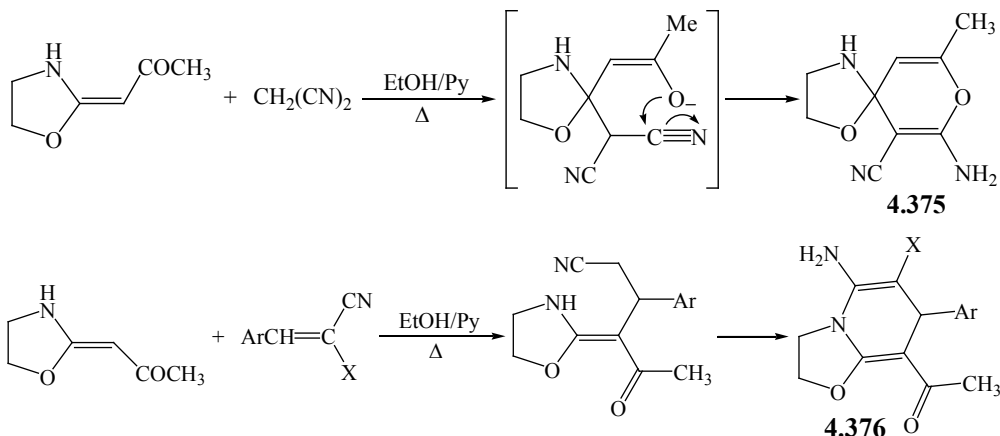
Алкенилоксазолидины (4.372, 4.373) превращены по приведенной схеме в стереохимически чистые эпоксиоксазолидины [275; 276].



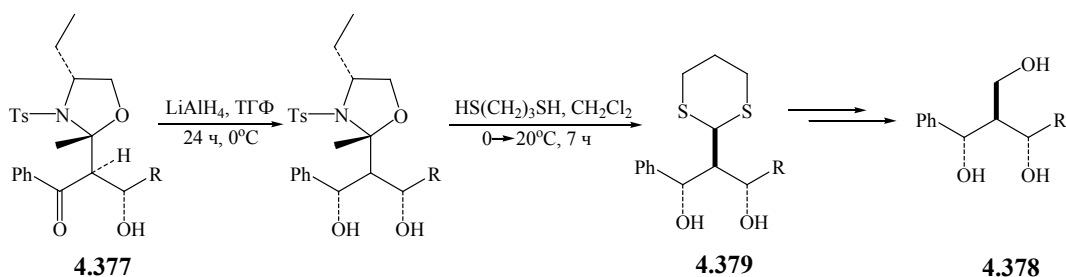
В [259] описан полный синтез синрголина (4.374) на основе альдегида Гарнера и *L*-валина.



В [130] разработаны методы синтеза бициклических систем спиро(пиран-4,2-оксазолидина) (4.375) и пиридоксазолидина (4.376, X = CN, CO₂Et).



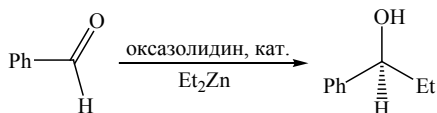
Взаимодействием соединения (4.377) с комплексными гидридами алюминия получены 2-(гидроксиметил)-1-фенилалкан-1,3-диолы (4.378) с промежуточным образованием устойчивых 1,3-дитианов (4.379) [125].



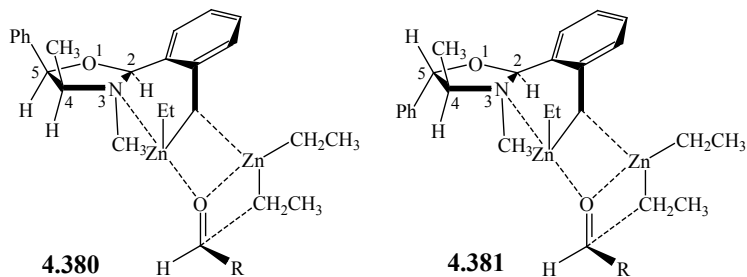
4.6. ПУТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ 1,3-ОКСАЗОЛИДИНОВ

Область использования оксазолидинов в науке и технике значительна уже по сравнению с оксазолинами и оксазолидинонами, однако вплоть до настоящего времени постоянно обнаруживаются факты, подтверждающие актуальность исследования соединений этой группы. Замещенные оксазолидины, подобно оксазолинам и оксазолидинонам, интенсивно используются как фармацевтические и другие биологически активные агенты, как хиральные предшественники при конструировании оптически активных природных и синтетических соединений [277], выполняющая роль своеобразной защитной формы аминокислот, а также как хиральные лиганды, позволяющие проводить энантио- и диастереоселективные превращения в органической химии [13]. Известно использование оксазолидинов в селективных энантиокаталитических реакциях [62; 278–280].

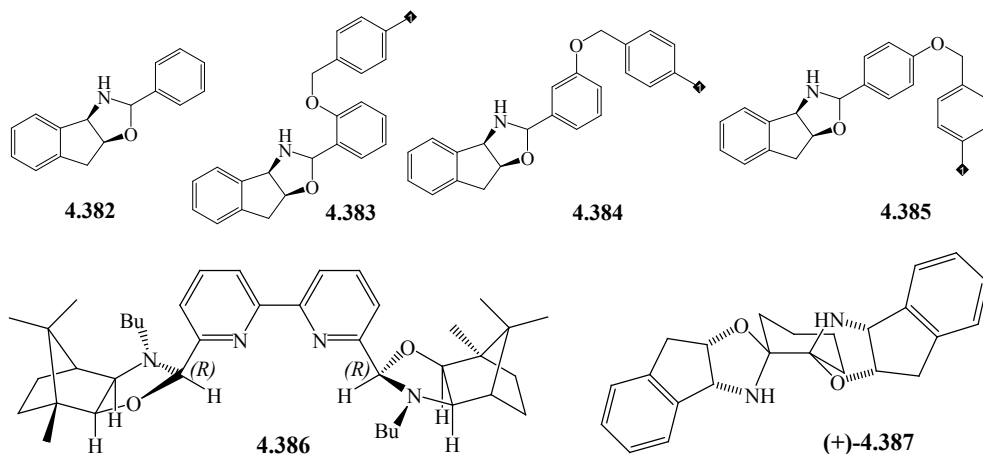
Взаимодействием (1*R*,2*S*)-эфедрина и (1*S*,2*S*)-псевдоэфедрина с салициловым альдегидом в метаноле получены хиральные лиганды со структурой оксазолидинов, позволяющие осуществить энантиоселективное присоединение диэтилцинка к бензальдегиду [62].



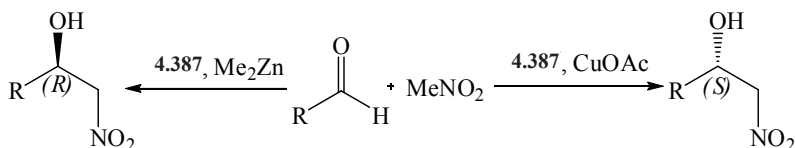
Структуры переходных состояний катализа представлены ниже (4.380, 4.381 – на основе эфедрина и псевдоэфедрина соответственно) [62].



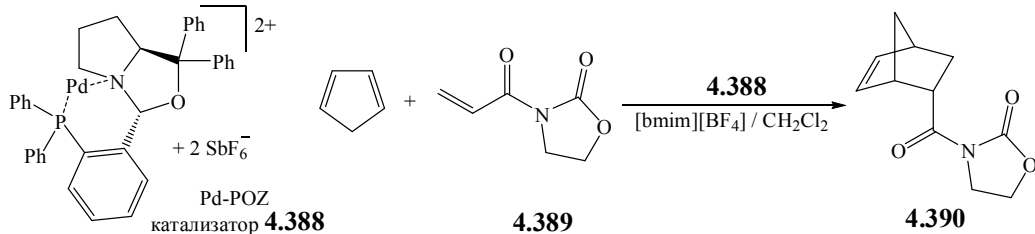
Энантиоселективное алкинирование ароматических и гетероароматических альдегидов катализируют комплексами титана оксазолидиновыми лигандами (**4.382–4.385**), в том числе полимерсодержащими [281]. В подобных реакциях участвуют и оксазолидины с каркасными фрагментами (**4.386, 4.387**) [96; 282].



Бисоксазолидин (**4.387**) проявил себя как эффективный лиганд в реакциях, промотируемых Me_2Zn и катализируемых Cu(I) реакциях Генри [283].

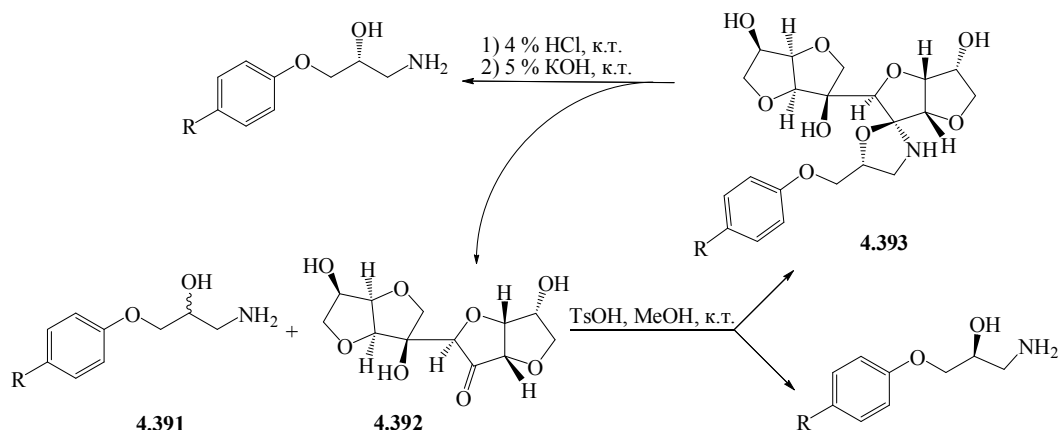


Pd-Фосфиноксазолидин (Pd-POZ, **4.388**) катализирует реакцию диенового синтеза диклопентадиена с диенофилом (**4.389**). Превращение проходит с высоким выходом аддукта (**4.390**) и энантиоселективностью (95–99 % ee); катализатор выдерживает 8 циклов [284; 285].

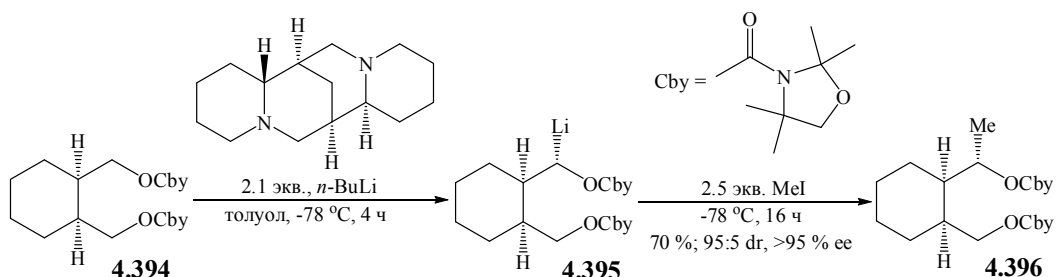


Оксазолидины в качестве оптически активных интермедиатов играют решающую роль в многочисленных превращениях аминокислот [4; 13; 16; 116]. В ра-

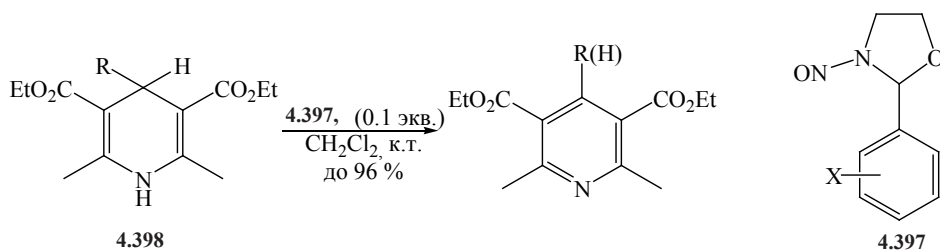
боте [286] описано неэнзиматическое кинетическое расщепление β -аминоалкоголей (**4.391**, R = H, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OCH₃), вызванное взаимодействием с новым C-12 сахаром (**4.392**), содержащим 8 стереогенных центров. Высокоселективное расщепление протекает с образованием интермедиатов (**4.393**) со структурами оксазолидинов.

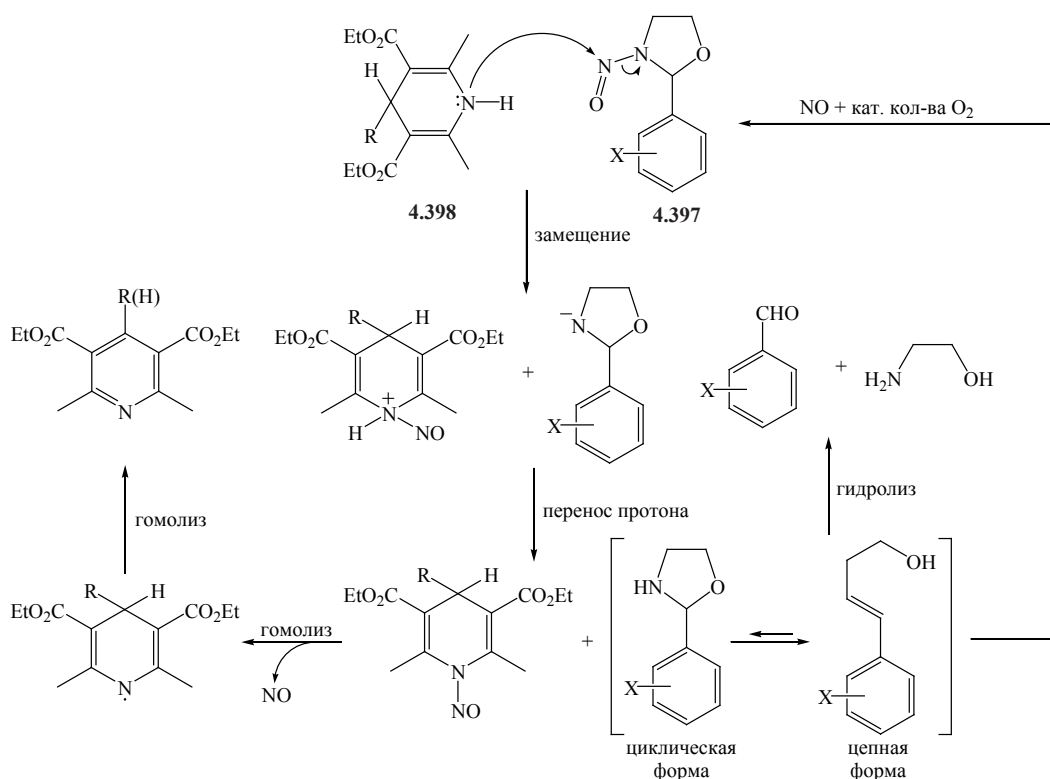


Мезо-карбамат (**4.394**) подвергается энантиоселективному депротонированию с участием (-)-спартеина, интермедиат (**4.395**) превращается в хиральный продукт (**4.396**) [287; 288].

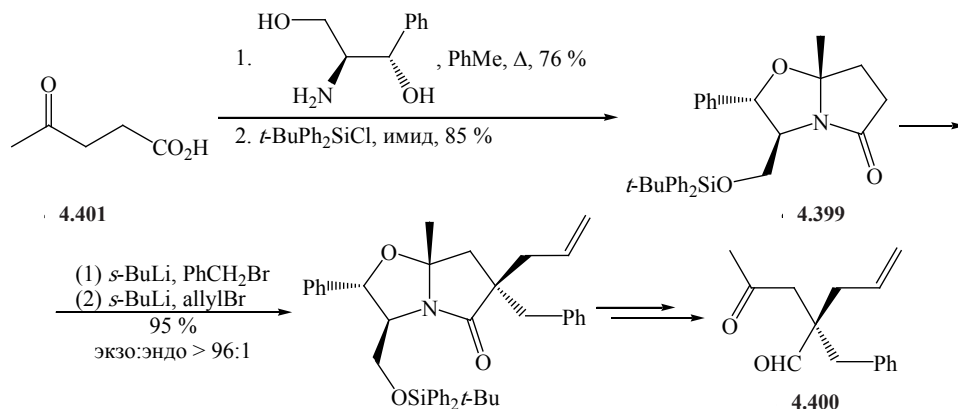


В 2008 г. отмечено, что N-нитрозо-2-арил-1,3-оксазолидин (**4.397**, X = H, *n*-Cl) показал себя как успешный катализатор ароматизации по Ганчу 1,4-дигидропиридинов (**4.398**). Ниже представлена схема реакции [280]:



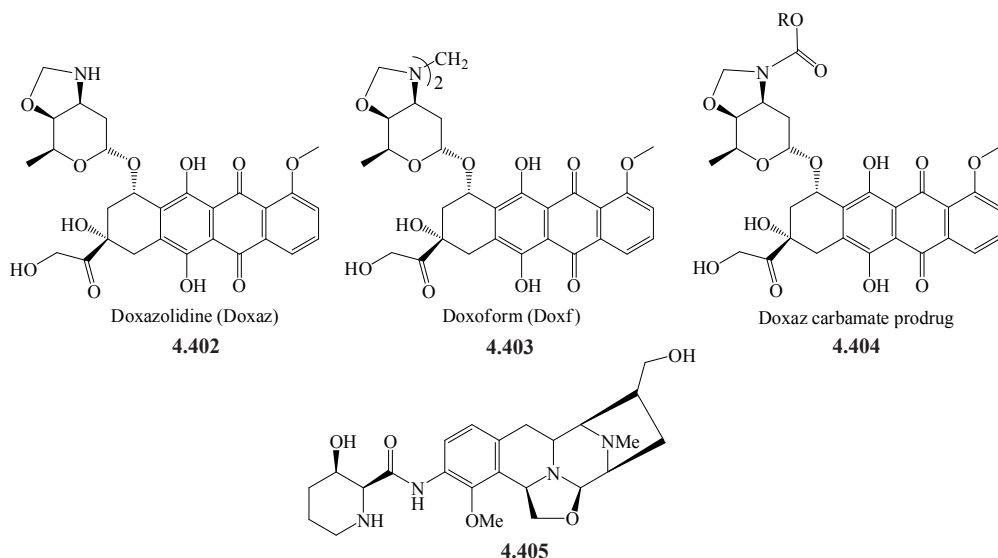


Оксазолидины играют важную роль в ряде других превращений. В [289] стереоселективное алкилирование бициклического лактама с оксазолидиновым фрагментом (**4.399**) при последующем гидролизе приводит к энантиооднородному кетоальдегиду (**4.400**) на основе ахиральной γ -кетокислоты (**4.401**).

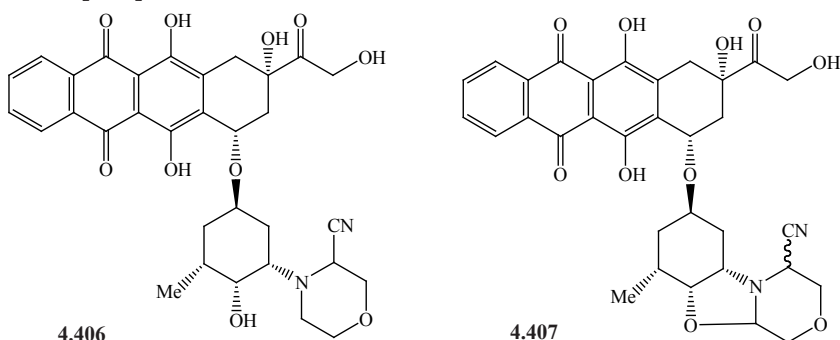


В 2009–2010 гг. оксазолидины были использованы для создания мощных не-пептидных ингибиторов ренина [290], биологически активных γ -аминокислот, в стереоселективных синтезах γ -аминофосфорных кислот [287; 291]. Определяющими видами биологической активности представляются антираковая, противовирусная [292], антибактериальная [293], анксиолитическая.

Оксазолидиновые структурные фрагменты входят в состав антираковых пролекарств доксазолидина, доксоформа и доксазкарбамата (**4.402–4.404**) [160] и в структуру антиракового антибиотика тетразомина (**4.405**) [294; 295].



Синтез аналога (**4.406**) доксорубина, в 40 раз более активного антилейкемического агента, приводит к образованию побочного продукта (**4.407**) со структурой оксазолидина [128].



В 2008 г. разработан дизайн, изучена биоактивность этих аминспиртов, а также обнаружены цитотоксические свойства аналогов (**4.408–4.410**) и других производных таксола (**4.411 а**) и таксотера (**4.411 б**), активных по отношению к раковым заболеваниям [296].

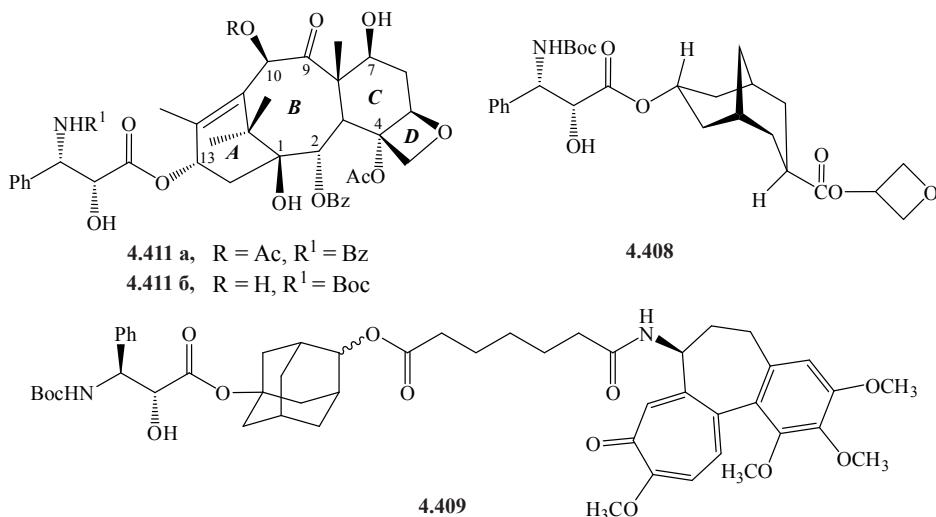
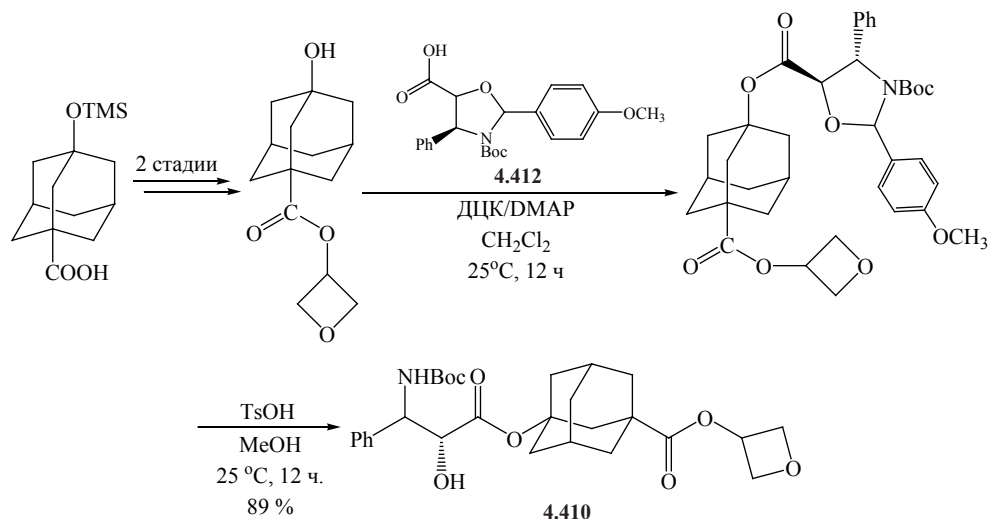
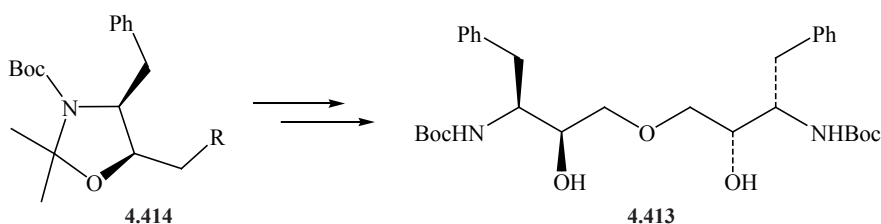


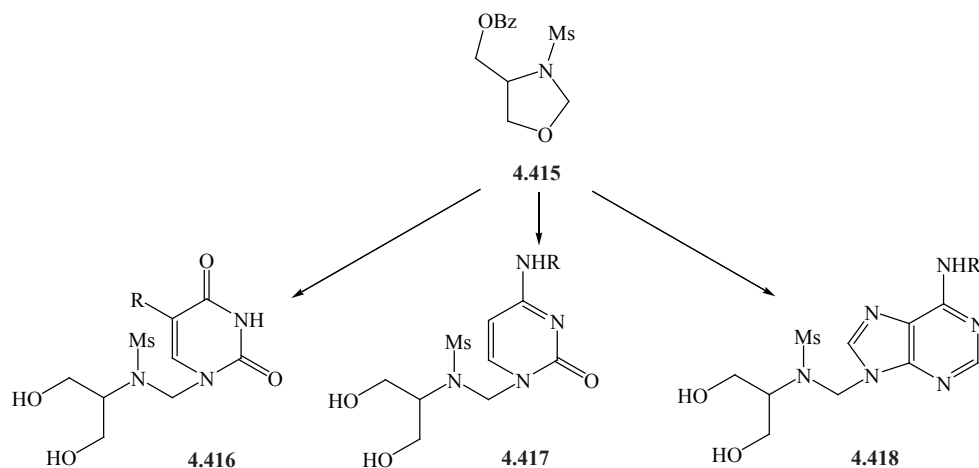
Схема синтеза одного из соединений (**4.410**) с участием оксазолидина (**4.412**), представлена ниже:



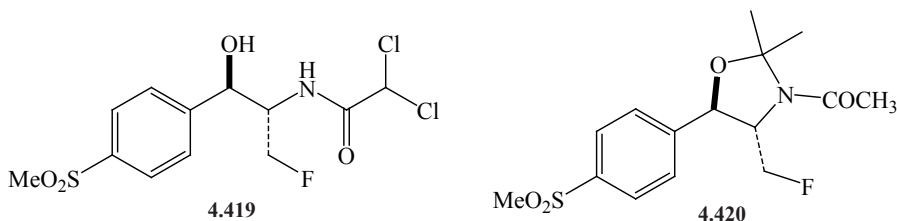
Новая серия ингибиторов ВИЧ-протеазы, имеющая структуру C₂-симметричных аминодиолов (**4.413**), получена разрушением оксазолидинового фрагмента (**4.414**) [114].



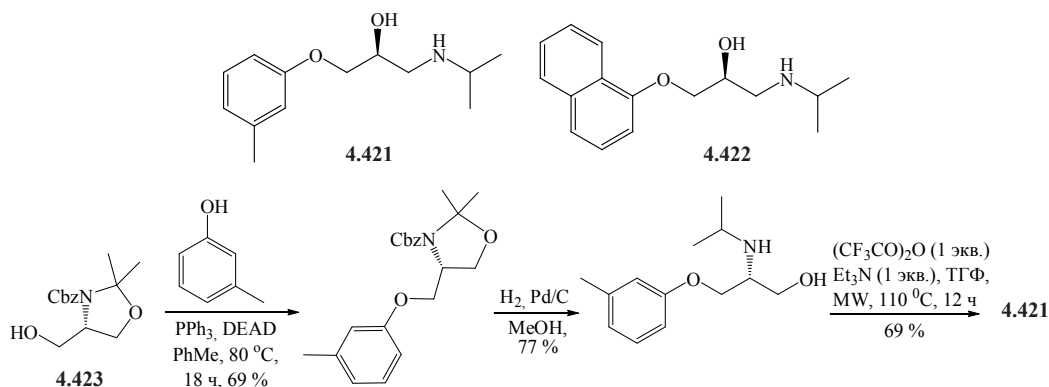
В работах [31; 114; 151; 204; 296–299] описано использование оксазолидинов для синтеза лекарств. С использованием 3-метил-4-(бензилоксиметил)-1,3-оксазолидина (**4.415**) получены азааналоги ганцикловира (**4.416–4.418**), пригодные для борьбы с различными вирусами [204].



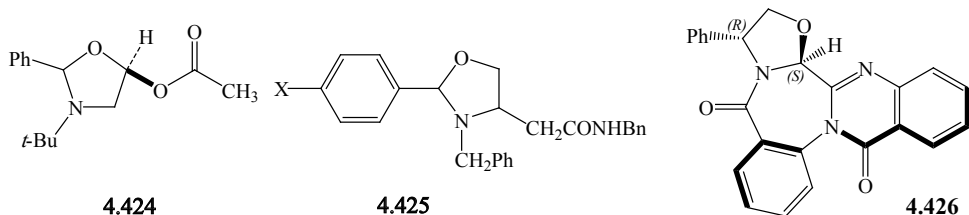
В [298] приведены результаты разработки антибиотика флорфеникола (**4.419**) из оксазолидина (**4.420**).



В [161] подробно описаны методики получения двух представителей обширного семейства, включающих более тридцати β -адренергических антагонистов, необходимых для терапии гипертензии, глаукомы, ангины и т. д. – (*S*)-толипролола (**4.421**) и (*S*)-пропанолаола (**4.422**), более активных в качестве (*S*)-энантиомеров, на основе оксазолидина (**4.423**).

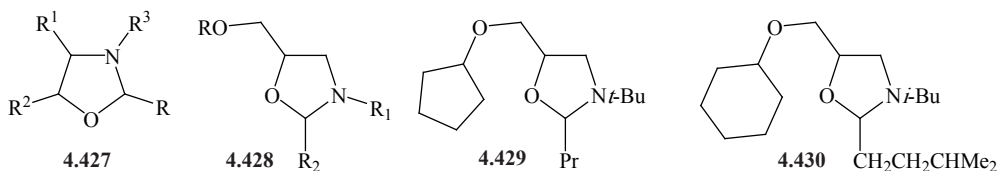


Препарат для восстановления сердечно-сосудистой системы тимолол, являющийся высокоактивным неизбирательным β -адреноблокатором, пригодным для лечения глаукомы, получают на основе соединения (**4.424**) – (5*S*)-(–)-5-ацетоксиметил-3-*t*-бутил-2-фенилоксазолидина [297]. В [300] установлены кардиотропные, антивирусные, противоопухолевые свойства карбамоилсодержащих оксазолидинов (**4.425**, X = Br, NO₂). Показана перспективность поиска связи структуры и активности в соединениях с заместителями различной природы. Бензодиазепины хорошо известны благодаря гипнотическому, анксиолитическому и антиконвульсантному действию. После открытия в 1999 г. алкалоидов циркумдацинов А-С, изолированных из гриба *Aspergillus ochraceus* [301], перед учёными встала задача разработки синтетических путей получения этих соединений. В [151] была продемонстрирована возможность синтеза обширной группы этих соединений превращением оксазолидина (**4.426**).

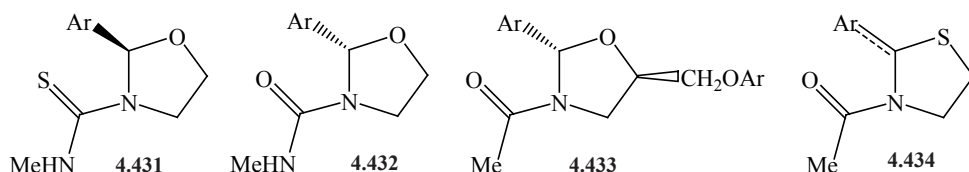


В [302] приведен синтез оксазолидинов (**4.427**, R¹ = H, Alk, AlkHal; R² = замещенные фенил, нафтил, хинолил; R³ = H, замещенный алкил, алкокси, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, фенил и др.; R = NY; Y = H, NO₂, CN и др.), проявляющих противовоспалительное, антиаллергическое и анальгезирующее действие. В [40] описано создание нейротропных агентов. 3,5-Ди- и 2,3,5-тризамещенные оксазолидины

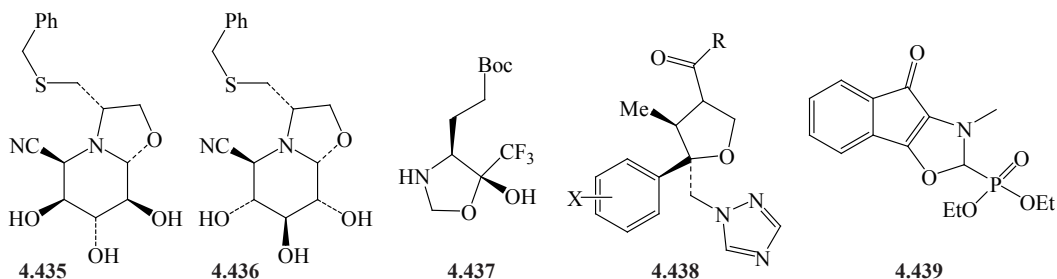
(4.428, $R^1 = \text{Pr}$, $t\text{-Bu}$, $i\text{-Bu}$, $R^2 = \text{H}$, Et, Pr, Ph, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHMe}_2$, R = циклогептил, цикlopентил) проявляют антиаритмическую активность. Наивысшей активностью обладают соединения (4.429, 4.430) [46].



Структуры тетрагидрокса(тия)золов (4.431–4.434) характерны для соединений, проявляющих гипогликемическую активность [57; 58].

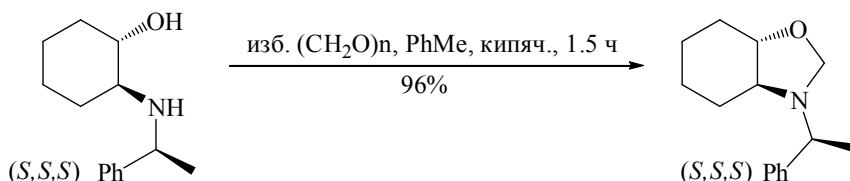


На основе *мезо*-тригидроксированного глутарового альдегида и различных аминспиртов получены ингибиторы глюкозидазы, включающие оксазолидиновые фрагменты в составе бициклических структур, в частности, изомеры (4.435, 4.436), существенно различающиеся по активности [146]. Ценные ингибиторы протеазы получены с использованием в качестве синтона оксазолидина (4.437) [229]. Свойства фунгицидов обнаружены при исследовании оксазолидинов (4.438, 4.439) [191; 303]. Оксазолидины использованы как отвердители при изготовлении композитов, содержащих армирующее волокно [304].

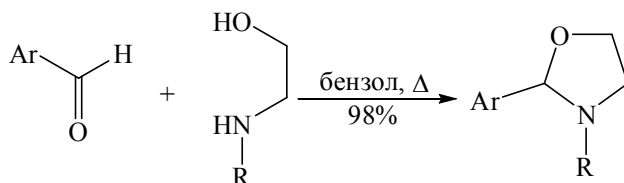


4.7. ИЗБРАННЫЕ МЕТОДИКИ СИНТЕЗА 1,3-ОКСАЗОЛИДИНОВ

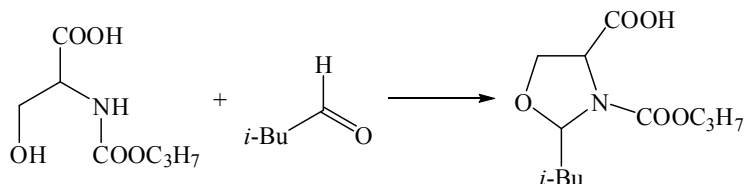
Получение октагидробензо[d]оксазолов [305]



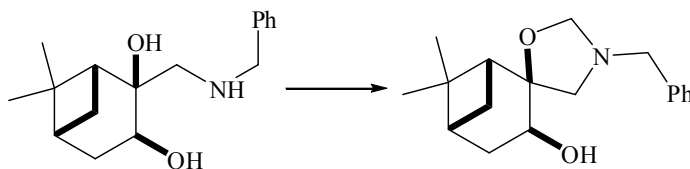
Общая методика. Раствор аминспирта (0.50 г, 2.3 ммоль) кипятили в атмосфере аргона в толуоле (20 мл) с избытком параформальдегида (0.41 г, 14 ммоль) в течение 1.5 ч. Реакционную массу охладили до комнатной температуры и сконцентрировали в вакууме. Продукт очищали хроматографически (деактивированный силикагель 2.5 % $\text{Et}_3\text{N}/\text{SiO}_2$; гексан : этилацетат, 95 : 5).

3-Алкил-2-арилоксазолидины [252]

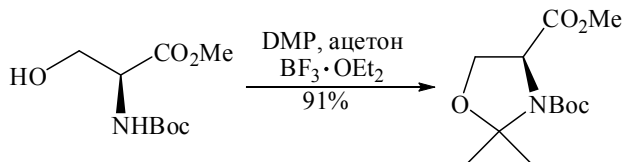
Общая методика. Смесь 2-алкиламиноэтанола (0.05 моль, R = Me, Et) и альдегида (0.05 моль, Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 1-нафтил) в 100 мл бензола нагревали при перемешивании с насадкой Дина – Старка. После отделения теоретического количества воды бензол удаляли на роторном испарителе, а остаток очищали дистилляцией или перекристаллизацией.

N-карбобензокси-2-изопропилоксазолидин-4-карбоксикислота [39]

Смесь карбобензокси-*d,l*-серина (0.025 моль), изобутирала (0.03 моля) и *n*-толуолсульфокислоты (250 мг) нагревали со 100 мл бензола в течение 3 ч. Образующуюся воду отгоняли по мере ее образования. Бензольный раствор промывали 10 % водным раствором бикарбоната натрия (50 мл), а затем таким же объемом воды. Объединенные промывные жидкости подкислили уксусной кислотой и провели экстракцию этилацетатом. Полученный оксазолидин после вакуумного удаления этилацетата был перекристаллизован из смеси бензол-метилциклогексан. Продукт плавился при 97 °С. Выход 5.2 г (70 %).

(1*R*,2*S*,3*S*,5*R*)-3'-бензил-6,6-диметилспиро[бицикло[3.1.1]гептан-2,5'-оксазолидин]-3-ол [66]

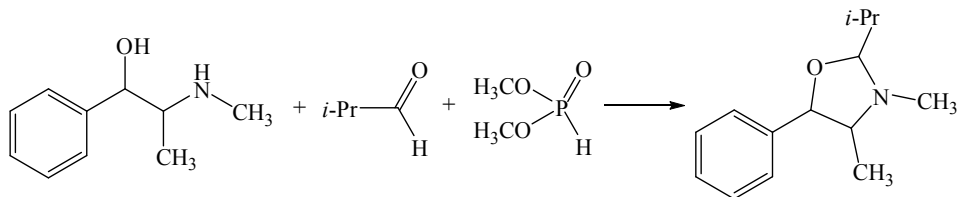
Аминоспирт (0.25 г, 0.9 ммоль) перемешивали с 10 мл 35 % водного формальдегида при комнатной температуре в течение 1 ч. Далее смесь подщелачивали 10 % водным КОН и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 30 мл). Объединенные органические фазы осушали над Na₂SO₄, упаривали до бесцветного масла, затем очищали флеш-хроматографией на силикагеле (*n*-гексан/EtOAc = 3:2, R_f = 0.45).

3-(1,1-диметил)-4-метил-(*S*)-2,2-диметилоксазолидин-3,4-дикарбоксилат [29]

Эфир (3.05 г, 13.9 моль) растворяли в смеси ацетона (50 мл) и 2,2-диметоксипропана (15 мл) в присутствии эфира трехфтористого бора (0.1 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, пока ТСХ не показала исчезновение исходных веществ и образование единственного конечного продукта. Рас-

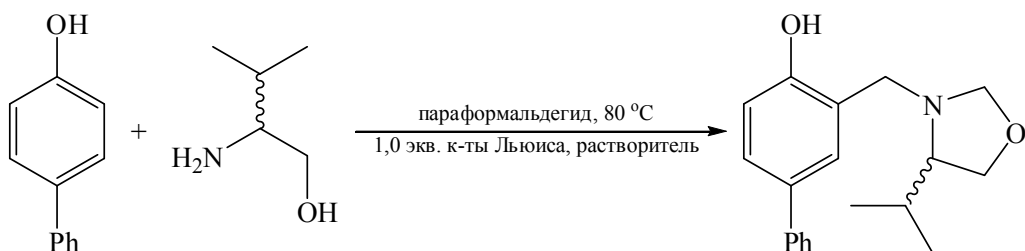
творитель удаляли в вакууме, а образующееся масло растворили в 50 мл дихлорметана и промыли смесью насыщенного раствора бикарбоната натрия и воды (1 : 1, 30 мл). Затем раствор снова упаривали до 30 мл и осушали над MgSO_4 . Вакуумное удаление растворителя привело к 3.28 г (91 %) светло-желтого масла.

2-Изобутил-3,4-диметил-5-фенил-1,3-оксазолидин [242]



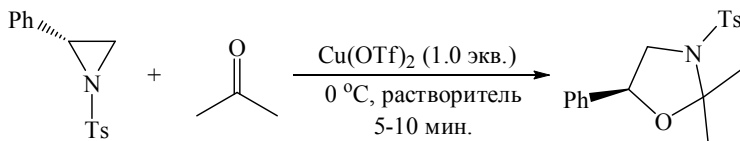
Смесь 0.018 моль *d*-псевдоэфедрина и 0.018 моль изомасляного альдегида в 50 мл бензола кипятили 3 ч с одновременной отгонкой образующейся в ходе реакции воды. После окончания реакции отгоняли растворитель, а остаток перегоняли в вакууме. Выход составил 81 %. Т. кип. 121–122 °С (2 мм. рт. ст.).

Общая процедура синтеза *N*-салицил- β -аминоспиртовых лигандов [73]



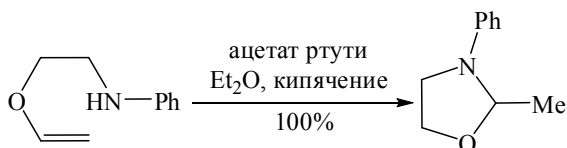
Смесь фенола (0.5 ммоль), параформальдегида (250 мг, 10 экв.) и соответствующего аминок спирта (0.5 ммоль) растворили в 3 мл этанола в присутствии LiCl (0.5 ммоль) в пробирке с завинчивающейся крышкой. Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 18 ч. Этанол удаляли в вакууме, а сырые продукты очищали колоночной флеш-хроматографией, используя гексан и этилацетат в качестве элюентов. На этой стадии обычно трудно удалить остатки исходных фенолов.

[3+2]-Циклоприсоединение (*R*)-2-фенил-*N*-тозилазиридина к карбонильным соединениям в присутствии $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ [213]



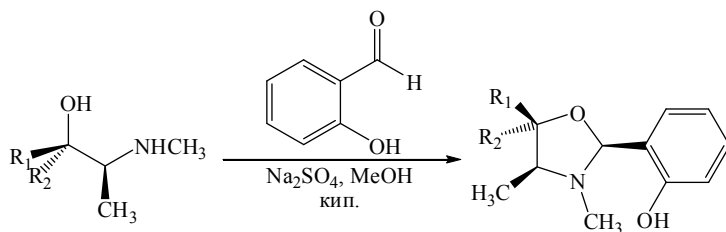
Раствор исходного азиридина (0.091 ммоль) в альдегиде или кетоне (0.5 мл) добавляли к суспензии безводного $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0.091 ммоль) в том же карбонильном соединении при 0 °С в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 5–10 мин, а затем гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия при той же температуре. Вещество из водного слоя экстрагировали дихлорметаном (3 $\times$ 5.0 мл). Получившийся раствор осушали над безводным Na_2SO_4 . Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230–400 mesh), используя смесь этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента.

2-Метил-3-фенилоксазолидин [170]



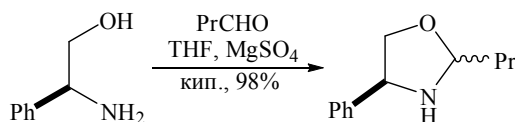
16.32 г (0.1 моль) винилового эфира N-фенилэтаноламина, 0.08 г (0.28 ммоль) ацетата ртути и 20 мл диэтилового эфира кипятили при перемешивании с обратным холодильником в течение 3 ч. После отгонки растворителя при атмосферном давлении реакционная масса закристаллизовалась. Получено 16.4 г (100%) оксазолидина с т. пл. 55–56 °С, (59.5–60 °С из диэтилового эфира).

Общая процедура синтеза оксазолидинов с 2-гидроксibenзальдегидом [62]



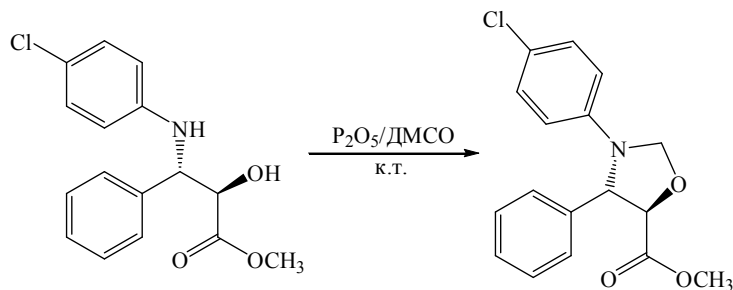
К раствору (1*R*,2*S*)-эфедрина (10.02 г, 60.61 ммоль) в 255 мл этанола в присутствии Na_2SO_4 (43.10 г, 303.1 ммоль) добавили 2-гидроксibenзальдегид (6.38 мл, 60.6 ммоль). Раствор кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, после чего охладили до комнатной температуры и профильтровали через молекулярные сита. Избыток растворителя удалили под пониженным давлением, а оксазолидин перекристаллизовали из смеси этиловый эфир – гексан (1:2).

Синтез оксазолидинонов в присутствии сульфата магния [79]

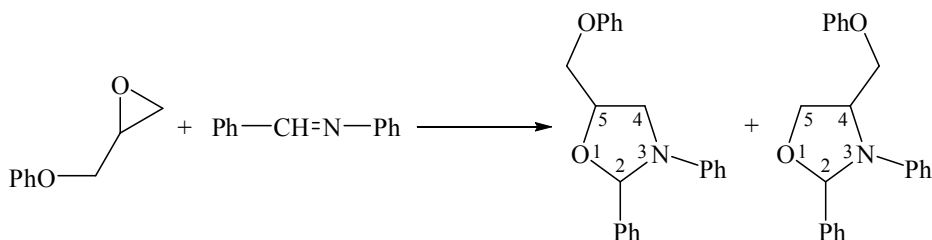


К раствору (2*S*)-фенилглицинола (800 мг, 5.85 ммоль) в ТГФ (12 мл) по каплям добавили бутираль (5.85 ммоль) в присутствии MgSO_4 . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем профильтровали через цеолит 545. Раствор сконцентрировали под пониженным давлением. Был достигнут количественный выход смеси *цис*- и *транс*-оксазолидинонов.

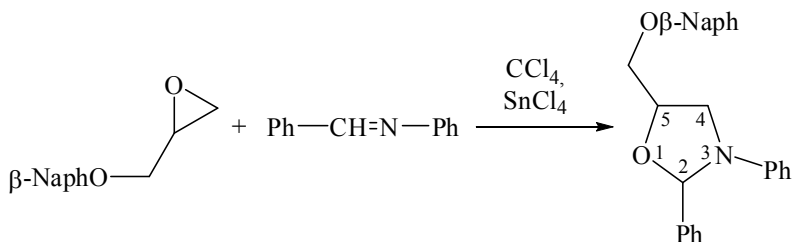
Синтез оксазолидинов с использованием пятиоксида фосфора [160]



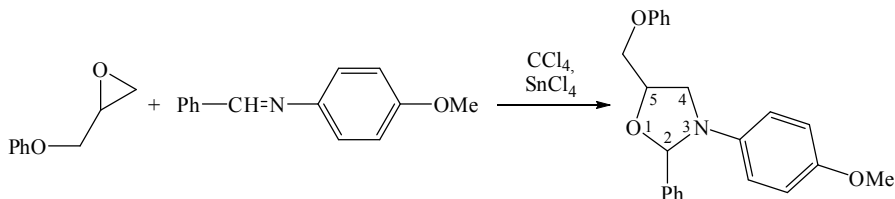
К сухому диметилсульфоксиду (3 мл) добавляли пятиокись фосфора (568 мг, из расчета на P_4O_{10}) и подвергали смесь действию ультразвука в течение 10 мин. Затем добавили исходное соединение (1 ммоль) в диметилсульфоксиде (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре вплоть до исчезновения пятен исходных соединений на ТСХ (24 ч). Реакционную смесь погасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и разбавили небольшим количеством воды. Продукты экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промыли водой (3 × 40 мл), чтобы удалить непрореагировавший диметилсульфоксид, а затем насыщенным раствором хлористого натрия. Далее слои осушили над MgSO_4 , отфильтровали, сконцентрировали, подвергли флеш-хроматографированию на силикагеле и перекристаллизации из смеси гексан – этилацетат. Получены бесцветные кристаллы. Выход составил 95 %.

2,3-Дифенил-5-феноксиметил-оксазолидин и 2,3-дифенил-4-феноксиметил-оксазолидин [198]

При охлаждении ниже 10 °С к раствору 16.5 г (0.11 моль) 2,3-эпоксипропилфенилового эфира и 18.1 г (0.1 моль) бензальанилина в 40 мл CCl_4 по каплям при перемешивании в течение 1.5 ч добавляли раствор 1.3 г (5 ммоль) SnCl_4 в 20 мл CCl_4 . Реакционную смесь перемешивали еще 2 ч при 20 °С. Затем смесь вылили в 100 мл воды и подщелочили разбавленным раствором KOH . Слой CCl_4 был отделен, промыт водой, осушен над твердым Na_2SO_4 и упарен до сухого остатка, который промыли 200 мл этанола. В результате получилось 18.3 г (55.3 %) 2,3-дифенил-5-феноксиметил-оксазолидина (Т. пл. 76–79 °С) и 2.0 г (6 %) 2,3-дифенил-4-феноксиметил-оксазолидина (Т. пл. 105.5–107.5 °С).

2,3-дифенил-5-β-нафтоксиметил-оксазолидин [198]

При охлаждении до 8–10 °С к раствору 11 г (0.055 моль) 2,3-эпоксипропил-β-нафтилового эфира эфира и 9.1 г (0.05 моль) бензальанилина в 60 мл CCl_4 по каплям при перемешивании в течение 15 мин добавили раствор 0.7 г (2.5 ммоль) SnCl_4 . Реакционную смесь перемешивали еще 2 ч при 20 °С. Затем смесь вылили в 1 л воды. Слой CCl_4 был отделен, промыт водой, осушен над твердым Na_2SO_4 и упарен до сухого остатка, к которому добавили 500 мл холодного этанола. Выпавший осадок был перекристаллизован из смеси CCl_4 – EtOH . В результате получилось 14.6 г (74.6 %) бесцветных игольчатых кристаллов (Т. пл. 105–105.5 °С).

2-Фенил-3-п-метоксифенил-5-феноксиметил-оксазолидин [198].

При охлаждении ниже 10 °С к раствору 3.0 г (0.02 моль) 2,3-эпоксипропилфенилового эфира и 4.2 г (0.022 моль) бензаль-*p*-анизидина в 50 мл CCl_4 по каплям при перемешивании в течение 5 мин добавляли раствор 0.3 г (0.001 моль) SnCl_4 в 10 мл CCl_4 . Реакционную смесь перемешивали еще 32 ч при 20 °С. Затем смесь вылили в 50 мл воды и подщелочили разбавленным раствором KOH . Слой CCl_4 был отделен, промыт водой, осушен над твердым Na_2SO_4 и упарен до сухого остатка, который перекристаллизовали из смеси CCl_4 – EtOH . В результате получили 3.0 г (42 %) бесцветных игольчатых кристаллов (Т. пл. 100–102 °С).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ К РАЗДЕЛУ 4

1. Katritzky A. R. The synthesis of 3,5-di- and 3,5,5-trisubstituted-1,3-oxazolidines from primary amines and carbonyl compounds / A. R. Katritzky, D. Feng, M. Qi // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, № 38. – P. 6835–6836.
2. Bergmann E. D. The Oxazolidines / E. D. Bergmann // *Chem. Rev.* – 1953. – Vol. 53, № 2. – P. 309–352.
3. Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдерфилда. – М., 1961. – Т. 5. – 602 с.
4. Синтез, строение и свойства 1,3-оксазациклоалканов / Д. Л. Рахманкулов, В. В. Зорин, Ф. Н. Латыпова и др. // *Химия гетероцикл. соед.* – 1982. – № 4. – С. 435–449.
5. Рахманкулов Д. Л. Синтез и биологическая активность 1,3-дигетероциклоалканов / Д. Л. Рахманкулов, Ф. Н. Латыпова, С. С. Злотский – М. : НИИТЭХИМ. – 1985. – 24 с.
6. Reduction of 2,3-Dihydroisoxazoles to β -Amino Ketones and β -Amino Alcohols / P. Aschwandten, L. Kværnø, R. W. Geisser et al. // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 25. – P. 5741–5742.
7. Фазылов С. Д. Гетероциклические производные эфедриновых алкалоидов / С. Д. Фазылов, А. М. Газалиев, О. А. Нуркенов // *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов* (Под ред. В. Г. Карцева). М. : IBS Press. – 2003. – Т. 2. – С. 493–502.
8. Preparation of Chiral 2-Stannyloxazolidines and First Considerations on the Transacetalisation Reaction Mechanism / J. Cintrat, V. Léat-Crest, J. Parrain et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2004. – № 20. – P. 4251–4267.
9. Ager D. J. 1,2-Amino Alcohols and Their Heterocyclic Derivatives as Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis / D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad // *Chem. Rev.* – 1996. – Vol. 96, № 2. – P. 835–875.
10. Рахманкулов Д. Л. Методы синтеза 1,3-дигетероаналогов циклоалканов / Д. Л. Рахманкулов, В. В. Зорин, Ф. Н. Латыпова и др. – Уфа : Реактив, 1998. – 254 с.
11. Кухарев Б. Ф. Виниловые эфиры аминокспиртов и их производные / Б. Ф. Кухарев, В. К. Станкевич, Г. Р. Клименко // *Усп. химии.* – 1995. – Т. 64, № 6. – С. 562–579.
12. Lait S. M. 1,3-Aminoalcohols and Their Derivatives in Asymmetric Organic Synthesis / S. M. Lait, D. A. Rankic, B. A. Keay // *Chem. Rev.* – 2007. – Vol. 107, № 3. – P. 767–796.
13. Agami C. The Use of N-Boc-1,3-Oxazolidines as Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis / C. Agami, F. Couty // *Eur. J. Org. Chem.* – 2004. – № 4. – P. 677–685.
14. An efficient and highly diastereoselective synthesis of C-glycosylated 1,3-oxazolidines from N-methyl-D-glucamine / R. F. Martinez, M. Avalos, R. Babiano et al. // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64, № 27. – P. 6377–6386.
15. Royer J. Chiral Heterocycles by Iminium Ion Cyclization / J. Royer, M. Bonin, L. Micouin // *Chem. Rev.* – 2004. – Vol. 104, № 5. – P. 2311–2352.
16. Synthesis of Amphiphilic Amino Alcohols / L. Toom, P. Villo, I. Liblikas, L. Vares // *Synth. Commun.* – 2008. – Vol. 38, № 23. – P. 4295–4313.
17. Касьян Л. И. Пятичленные оксазетероциклические соединения на основе эпоксидов и азиридинов / Л. И. Касьян, В. А. Пальчиков, Я. С. Бондаренко // *Журн. орган. химии.* – 2011. – Т. 47. – Вып. 6. – С. 791–829.
18. Synthesis and conformational and configurational studies of diastereoisomeric O-protected 4-(arylsulfonimidoyl)butane-1,2,3-triols / J. S. W. Kwong, M. F. Mahon, M. D. Lloyd, M. D. Threadgill // *Tetrahedron.* – 2007. – Vol. 63, № 51. – P. 12601–12607.
19. Synthesis and anti-HIV activity of (–)- β -D-(2R,4R)-1,3-dioxolane-2,6-diamino purine (DAPD) (amdoxovir) and (–)- β -D-(2R,4R)-1,3-dioxolane guanosine (DXG) prodrugs / J. Narayanasamy, M. R. Pullagurla, A. Sharon et al. // *Antivir. Res.* – 2007. – Vol. 75, № 3. – P. 198–209.
20. Ключкова И. Н. Пергидроазолы и пергидроазины: Синтез и области применения / И. Н. Ключкова, Н. Н. Семенова // *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов* (Под ред. В. Г. Карцева). – М. : IBS Press. – 2003. – Т. 1. – С. 213–231.
21. One-pot synthesis of imidazolines from aldehydes: detailed study about solvents and substrates / H. Fujioka, K. Murai, O. Kubo et al. // *Tetrahedron.* – 2007. – Vol. 63, № 3. – P. 638–643.
22. Ivanova N. V. Parallel solution-phase synthesis of substituted 2-(1,2,4-triazol-3-yl) benzimidazoles / N. V. Ivanova, S. I. Sviridov, A. E. Stepanov // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 46. – P. 8025–8027.

23. Porter M. J. Direct conversion of *tert*-butyl 2-hydroxyalkyl sulfides to 1,3-oxathiolanes / M. J. Porter, F. Saez, A. Kaur Sandhu // *Tetrahedron*. – 2006. – Vol. 62, № 5. – P. 931–936.
24. Bez G. A rapid and efficient method for 1,3-dithiolane synthesis / G. Bez, D. Gogoi // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 44. – P. 5155–5157.
25. Harada T. Short and Practical Synthesis of O-(*p*-Biphenoyl)-N-tosyl-allo-threonine-Derived Oxazaborolidinone Catalyst / T. Harada, C. Inui // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71, № 3. – P. 1277–1279.
26. Studies on the synthesis of borazines from borane and 1,2-aminoalcohols / V. Stepanenko, M. O. Marciales, C. E. Barnes, C. Garcia // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 43. – P. 7603–7606.
27. Oxazaborolidine derivatives inducing autoinducer-2 signal transduction in *Vibrio harveyi* / R. Aharoni, M. Bronstheyn, A. Jabbour et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16, № 4. – P. 1596–1604.
28. Corey E. J. Highly enantioselective borane reduction of ketones catalyzed by chiral oxazaborolidines. Mechanism and synthetic implications / E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata // *J. Am. Chem. Soc.* – 1987. – Vol. 109, № 18. – P. 5551–5553.
29. An improved Procedure for the Preparation of the Garner Aldehyde and its Use for the Synthesis of N-Protected 1-Halo-2-(*R*)-amino-3-butenes / A. McKillop, R. J. K. Taylor, R. J. Watson, N. Lewis // *Synthesis*. – 1994. – № 1. – P. 31–33.
30. Burgada R. Mécanisme de formation et de transformation des spirophosphoranes : V. Synthèse et tautomérisation $P^{III} \leftrightarrow P^V$ des spirophosphoranes liaison P---H dérivant des α aminoalcools substitués au carbone et à l'azote / R. Burgada, C. Laureço // *J. Organomet. Chem.* – 1974. – Vol. 66, № 2. – P. 255–270.
31. Поиск и скрининг новых биоактивных соединений на основе некоторых промышленно доступных алкалоидов / А. М. Газалиев, С. Д. Фазылов, О. А. Нуркенов и др. // *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений «Азотистые гетероциклы и алкалоиды»* (Под ред. В. Г. Карцева, Г. А. Толстикова). – М. : IBS Press, 2001. – Т 1. – С. 259–261.
32. Helmchen G. Phosphinooxazolines A New Class of Versatile, Modular P,N-Ligands for Asymmetric Catalysis / G. Helmchen, A. Pfaltz // *Acc. Chem. Res.* – 2000. – Vol. 33, № 6. – P. 336–345.
33. Тлехусеж М. А. Синтез новых полифункциональных гетероциклических соединений на основе замещенных 3-амино-4-гидроксипутанамидов / М. А. Тлехусеж, Л. А. Бадовская // *Новые направления в химии гетероциклических соединений : Междунар. науч.-техн. конф. : тезисы докл.* – Кисловодск, 2009. – С. 453.
34. Lázár L. Recent Developments in the Ring-Chain Tautomerism of 1,3-Heterocycles / L. Lázár, F. Fülöp // *Eur. J. Org. Chem.* – 2003. – № 16. – P. 3025–3042.
35. Juhasz M. Substituent Effects in the Ring-Chain Tautomerism of 4-Alkyl-2-aryl substituted Oxazolidines and Tetrahydro-1,3-oxazines / M. Juhasz, L. Lazar, F. Fulop // *J. Heterocycl. Chem.* – 2007. – Vol. 44, № 11-12. – P. 1465–1473.
36. Bergmann E. D. The Structure of the Products of Condensation between Primary β -Hydroxyamines and Aliphatic Carbonyl Compounds / E. D. Bergmann, E. Gil-Av, S. Pinchas // *J. Am. Chem. Soc.* – 1953. – Vol. 75, № 2. – P. 358–361.
37. Singh K. An efficacious synthesis of functionalized oxazolidines and their novel open-chain enamine tautomers / K. Singh, J. Singh, H. Singh // *Ind. J. Chem., B.* – 1996. – Vol. 35, № 9. – P. 881–882.
38. Lysek R. Conduramine F-1 epoxides: synthesis and their glycosidase inhibitory activities / R. Lysek, S. Favre, P. Vogel // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63, № 28. – P. 6558–6572.
39. Rona M. The Reaction of β -Hydroxyalkylcarbamates with Carbonyl Compounds / M. Rona, D. Ben-Ishai // *J. Org. Chem.* – 1961. – Vol. 26, № 5. – P. 1446–1450.
40. (3*R*,5*S*,7*as*)-(3,5-Bis(4-fluorophenyl)tetrahydro-1*H*-oxazol[3,4-*c*]oxazol-7*a*-yl)methanol, a Novel Neuroprotective Agent / K. E. Desino, S. Ansar, G. I. Georg et al. // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52, № 23. – P. 7537–7543.
41. Bláha K. The configuration of nitrogen-containing compounds. VI. The configuration of substituted 2-aminocyclohexanols / K. Bláha, J. Kovář // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 1959. – Vol. 24, № 3. – P. 797–803.
42. Региоселективность в реакции параформальдегида с (1*S*,2*S*)-2-арил(гетарил)метиламино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиолами / Ж. Кукле, М. Мадесклер, Ф. Леаль и др. // *Химия гетероцикл. соед.* – 1999. – № 4. – С. 536–541.

43. Конденсация 1-алкиламино-3-(2-винилоксиэтокси)пропанолов-2 с карбонильными соединениями / Б. Ф. Кухарев, В. К. Станкевич, Г. Р. Клименко, Н. А. Лобанова // Журн. орган. химии. – 2003. – Т. 39, вып. 11. – С. 1627–1630.
44. Chiral N-Acyloxazolidines: Synthesis, Structure, and Mechanistic Insights / M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas et al. // J. Org. Chem. – 2008. – Vol. 73, № 2. – P. 661–672.
45. Highly diastereoselective N-nitrosation of chiral (*E*)-2-(benzylidene-amino)ethanols with nitric oxide / L. Peng, J. Wang, C. Sun et al. // Tetrahedron: Asymmetry. – 2008. – Vol. 19, № 17. – P. 2078–2083.
46. Chalina E. Synthesis and pharmacological investigation of 3,5-di and 2,3,5-trisubstituted oxazolidines. I. Potential antiarrhythmic agents / E. Chalina, L. Georgieva, D. Staneva / Compt. rend. Acad. Bulg. Sci. (Докл. АН Бълг.). – 1998. – Vol. 51, № 11-12. – P. 53–56.
47. Булатова О. Ф. Строение замещенных 5-хлорметил-1,3-оксазолидинов / О. Ф. Булатова, О. Б. Чалова, Д. Л. Рахманкулов // Журн. орган. химии. – 2001. – Т. 37, вып. 12. – С. 1834–1837.
48. Schiff Bases from TRIS and Formylpyridines: Structure and Mechanistic Rationale Aided by DFT Calculations / R. F. Martinez, M. Avalos, R. Babiano et al. // Eur. J. Org. Chem. – 2010. – № 32. – P. 6224–6232.
49. Takahashi H. The Absolute Configuration and Stereoselective Grignar Reaction of N-Substituted 4-Phenyl-1,3-oxazolidines / H. Takahashi, B.C. Hsies, K. Higashiyama // Chem. Pharm. Bull. – 1990. – Vol. 38, № 9. – P. 2429–2434.
50. Anomeric effects in non-carbohydrate compounds: conformational differences between the oxazolidine rings of a *cis*-fused bicyclic system / S. Monge, J. Serlambaroma, F. Carre et al. // Carbohydr. Res. – 2000. – Vol. 328, № 2. – P. 127–133.
51. Conformational arm-wrestling: battles for stereochemical control in benzamides bearing matched and mismatched chiral 2- and 6-substituents / J. Clayden, Y. J. Y. Foricher, M. Helliwell et al. // Org. Biomol. Chem. – 2006. – Vol. 4, № 3. – P. 444–454.
52. Just G. Configuration at the 2-Position of Oxazolidines Derived from 2-Ephedrine and *p*-Bromobenzaldehyde. An X-ray Structure Redetermination / G. Just, P. Potvin, P. Uggowitzner // J. Org. Chem. – 1983. – Vol. 48, № 17. – P. 2923–2924.
53. Design and Synthesis of Piperidine-Containing Sphingoid Base Analogues / J. Cho, Y. Lee, D. Kim, S. Kim // J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 74, № 10. – P. 3900–3904.
54. Asymmetric sulfoxidation of prochiral sulfides using aminoalcohol derived chiral C₃-symmetric trinuclear vanadium Schiff base complexes / P. Suresh, S. Srimurugan, B. Babu, H. N. Pati // Tetrahedron: Asymmetry. – 2007. – Vol. 18, № 23. – P. 2820–2827.
55. Bolm C. Asymmetric Sulfide Oxidation with Vanadium Catalysts and H₂O₂ / C. Bolm, F. Bienewald // Angew. Chem. Intern. Ed. – 1997. – Vol. 34, № 23–24. – P. 2640–2642.
56. Syntheses of chiral β -amino α -perfluoroalkylpropanol derivatives / M. Omote, A. Tarui, K. Sato, A. Ando // Tetrahedron: Asymmetry. – 2007. – Vol. 18, № 23. – P. 2768–2772.
57. Substituted Tetrahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazol-5(6*H*)-ones and Tetrahydropyrrolo[2,1-*b*]thiazol-5(6*H*)-ones as Hypoglycemic Agents / T. D. Aicher, B. Balkan, P. A. Bell et al. // J. Med. Chem. – 1998. – Vol. 41, № 23. – P. 4556–4566.
58. Solid-phase synthesis of 1,3-oxazolidine derivatives / H. S. Oh, H.-G. Hahn, S. H. Cheon, D.-C. Ha // Tetrahedron Lett. – 2000. – Vol. 41, № 26. – P. 5069–5072.
59. Boie C. Stereoselective Synthesis of Enantiopure β -Amino Alcohols via Nucleophilic β -Amino- α -hydroxyalkylation by Means of 1-Lithiated 2-[*N*-(Diphenylmethylene-amino)]alkyl Carbamates / C. Boie, D. Hoppe // Synthesis. – 1997. – № 2. – P. 176–182.
60. Bláha K. The configuration of nitrogen-containing compounds. V. Synthesis of substituted 2-aminocyclohexanols / K. Bláha, J. Kovář // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1959. – Vol. 24, № 1. – P. 152–158.
61. Новые 1,3-оксазолидины на основе эфедриновых алкалоидов / А. М. Газалиев, О. А. Нуркенов, А. С. Султанов, Ш. Т. Ибышева // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений «Азотсодержащие гетероциклы». М. : Научное партнерство. – 2006. – Т. 2. – С. 84.
62. Parrott R. W. Intramolecular chiral relay at stereogenic nitrogen: oxazolidine catalysts derived from *Ephedra* alkaloids / R. W. Parrott, S. R. Hitchcock // Tetrahedron: Asymmetry. – 2007. – Vol. 18, № 3. – P. 377–382.

63. Agami C. Stereochemistry-60: Kinetic control of asymmetric induction during oxazolidine formation from (-)-ephedrine and aromatic aldehydes / C. Agami, T. Rizk // *Tetrahedron*. – 1985. – Vol. 41, № 3. – P. 537–540.
64. Abadallah H. Syntheses asymétriques à l'aide d'oxazolidines chirales dérivées de l'éphedrine. Préparation de formyl cyclopropanes chiraux / H. Abadallah, R. Gree, R. Carrie // *Tetrahedron Lett.* – 1982. – Vol. 23, № 5. – P. 503–506.
65. Синтез N-замещенных оксазолидинов и морфолинов / А. М. Магерамов, М. Н. Магерамов, Х. А. Махмудова, Г. И. Ализаде // *Журн. прикл. химии*. – 2005. – Т. 78, № 8. – С. 1324–1328.
66. Szakonyi Z. Synthesis and application of monoterpene-based chiral aminodiolis / Z. Szakonyi, A. Hetényi, F. Fülöp // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol. 64, № 6. – P. 1034–1039.
67. Contribution of the anomeric effect to the solution and crystal structure of [1*S*,2*S*,6*S*,7*S*]-1,6-diaza-4,9-dioxo-2,7-Dimethoxycarbonylbicyclo[4.4.1]undecane, a condensation product of *L*-serine methyl ester with formaldehyde / J. Selambarom, S. Monge, F. Carre et al. // *Carbohydr. Res.* – 2001. – Vol. 330, № 1. – P. 43–51.
68. Stereochemical study of 1,3-N,X-heterocycles derived from α -aminoacids and formaldehyde. Structural evidence for the existence of the anomeric effect / J. Selambarom, F. Carre, A. Fruchier et al. // *Tetrahedron*. – 2002. – Vol. 58, № 22. – P. 4439–4444.
69. Vasylyev M. Synthesis of Morpholin-2-ones by Chemoselective Intramolecular Rhodium-Catalyzed Reductive Ring Expansion of Oxazolidines / M. Vasylyev, H. Alper // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10, № 7. – P. 1357–1359.
70. Bis(1,3-Oxazolidin-3-yl)methanes and 3,8-Dioxo-1,6-Diazabicyclo[4.4.1] Undecanes / R. Salas-Coronado, J. C. Gálvez-Ruiz, C. Guadarrama-Pérez, A. Flores-Parra // *Heterocycles*. – 2003. – Vol. 60, № 5. – P. 1123–1132.
71. 3-(1,3-Heterazolidin-3-yl-methyl)-1,3-oxazolidines and their reduction with borane-THF / R. Salas-Coronado, J. C. Gálvez-Ruiz, J. C. Jaen-Gaspar et al. // *J. Mol. Struct. (Theochem)*. – 2003. – Vol. 640, № 1-3. – P. 95–108.
72. N-Замещенные тетрагидро-1,3-оксазины и оксазолидины / А. Г. Корепин, П. В. Галкин, Н. М. Глушакова и др. // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2001. – № 1. – С. 101–106.
73. Banphavichit V. Synthesis of new tridentate chiral aminoalcohols by a multicomponent reaction and their evaluation as ligands for catalytic asymmetric Strecker reaction / V. Banphavichit, W. Bhanlhumnavin, T. Vilaivan // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63, № 36. – P. 8727–8734.
74. Maury C. A Simple and General Method for the Asymmetric Synthesis of α -Aminophosphonic Acids / C. Maury, J. Royer, H.-P. Husson // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – Vol. 33, № 41. – P. 6127–6130.
75. Asymmetric Synthesis of α -Amino Phosphonic Acids by Diastereoselective Addition of Trimethyl Phosphite onto Chiral Oxazolidines / C. Maury, T. Gharbaoui, J. Royer, H.-P. Husson // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 61, № 11. – P. 3687–3693.
76. Synthesis of Enantiomerically Pure α -Substituted Propargylic Amines by Reaction of Organoaluminum Reagents with Oxazolidines / J. Blanchet, M. Bonin, L. Micouin, H.-P. Husson // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 20. – P. 6423–6426.
77. Синтез 2-(1-алкоксивинил)оксазолидинов конденсацией 2-алкоксипропеналей с 2-аминоалканоллами и кольчато-цепная таутомерия продуктов / Н. А. Кейко, Е. А. Фунтикова, Л. Г. Степанова и др. // *Журн. орган. химии*. – 2003. – Т. 39, вып. 10. – С. 1546–1552.
78. Эфендиев З. Б. Синтез и некоторые превращения 1-фенокси-3-анилинопропанола-2 / З. Б. Эфендиев, К. Д. Петров // *Журн. орган. химии*. – 1968. – Т. 4, вып. 9. – С. 1607–1608.
79. Agami C. An Efficient Access to Enantiomerically Pure Substituted Derivatives of Pipecolic Acid / C. Agami, S. Comesse, C. Kadouri-Puchot // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 14. – P. 4435–4439.
80. Синтез 2-замещенных N-нитрооксазолидинов / А. С. Ермаков, Е. Ю. Петров, Ю. А. Стреленко и др. // *Журн. орган. химии*. – 2005. – Т. 41, Вып. 8. – С. 1219–1221.
81. Реакция 1-амино-3-пропокси-2-пропанола с альдегидами / К. К. Бадалова, А. Р. Мамедова, Р. А. Алиева и др. // *Журн. прикл. химии*. – 2005. – Т. 78, вып. 10. – С. 1684–1686.
82. An Enantioselective Entry to *cis*-Perhydroisoquinolines / M. Amat, M. Pérez, A. T. Minaglia et al. // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 17. – P. 3653–3656.
83. Bates R. W. Ring opening of cyclic N,O-acetals with allyltrimethylsilane under Lewis acidic conditions / R. W. Bates, Y. Lu, M. P. Cai // *Tetrahedron*. – 2009. – Vol. 65, № 37. – P. 7852–7858.

84. A Short Synthesis of an Enantiopure Benzo[*e*]isoindolinone / M. D. Andrews, A. G. Brewster, J. Chuhan et al. // *Synthesis*. – 1997. – № 3. – P. 305–308.
85. Agami C. Asymmetric Synthesis of Homochiral 1,2-Diols via *N*-Boc Oxazolidines / C. Agami, F. Couty, C. Lequesne // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – Vol. 35, № 20. – P. 3309–3312.
86. Regio- and Stereoselectivity of the Formation of 1,3-Oxazolidines in the Reaction of *l*-Ephedrine with Phenylglyoxal. Unexpected Rearrangement of 2-Benzoyl-3,4-dimethyl-5-pentyl-1,3-oxazolidine to 4,5-Dimethyl-3,6-diphenylmorpholin-2-one / F. Polyak, T. Dorofeeva, G. Zelchans, G. Shustov // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37, № 45. – P. 8223–8226.
87. Synthesis of Single-Enantiomer 6-Hydroxy-7-phenyl-1,4-oxazepan-5-ones / Becker C. W., Dembofsky B. T., Hall J. E. et al. // *Synthesis*. – 2005. – № 15. – P. 2549–2561.
88. Synthesis and antitubercular activity of ferrocenyl diaminoalcohols and diamines / D. A. Ralambomanana, D. Razafimahefa-Ramilison, A. C. Rakotohova et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16, № 21. – P. 9546–9553.
89. Эффективный синтез и рентгеноструктурное исследование ($\pm$)-2*S*-2-(2-хлорофенил)-3-ацетил-1,3-оксазолидина / Ф. З. Макаев, Ф. Г. Шепель, С. Т. Малиновский, М. Гданец // *Журн. структ. химии*. – 2005. – Т. 46, № 6. – С. 1161–1164.
90. Structural and electronic effects of oxazolidine ligands derived from (1*R*,2*S*)-ephedrine in the asymmetric addition of diethylzinc to aldehydes / E. Blocka, M. Jaworska, A. Kozakiewicz et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2010. – Vol. 21, № 5. – P. 571–577.
91. Diastereoselective Synthesis of Aryl-Substituted 1,2,5,6-Tetrahydropyrimidines / K. Gura, U. Groth, E. A. Muravyova, V. A. Chebanov // *Chemistry of nitrogen containing heterocycles : 5th Intern. conf. : abstr.* – Kharkov, 2009. – P. 54.
92. Enantioselective synthesis of (*S*)-1,6,7,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one. Formal synthesis of the lycopodium alkaloids senepodine G and cermizine C / M. Amat, R. Grier, R. Fabregat, J. Bosch // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2008. – Vol. 19, № 10. – P. 1233–1236.
93. Umetsu K. An efficient method for construction of tetrahydroisoquinoline skeleton via double cyclization process using *ortho*-vinylbenzaldehydes and amino alcohols: application to the synthesis of (*S*)-cryptostyline II / K. Umetsu, N. Asao // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 17. – P. 2722–2725.
94. Synthesis and antitubercular activity of new mefloquine-oxazolidine derivatives / R. S. B. Gonçalves, C. R. Kaiser, M. C. S. Lourenço et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45, № 12. – P. 6095–6100.
95. Facile One-Pot Method for the Synthesis of Novel *N*-Dichloroacetyl-1,3-Oxazolidines / Y. Fu, H. Fu, F. Ye et al. // *Synth. Comm.* – 2009. – Vol. 39, № 14. – P. 2454–2463.
96. Kasyan L. I. New oxazolidines and morpholindiones from aminoalcohols with norbornene frame / L. I. Kasyan, V. A. Palchikov, E. A. Golodayeva // *Chemistry of nitrogen containing heterocycles : 5th Intern. conf. : abstr.* – Kharkov, 2009. – O. 14.
97. 3-Алкил-2-[3(4)-пиридил]-5-(2-винилоксиэтоксиметил)-1,3-оксазолидины / Б. Ф. Кухарев, В. К. Станкевич, Н. А. Лобанова и др. // *Журн. орган. химии*. – 2005. – Т. 41, вып. 1. – С. 104–108.
98. Berhin A. A. Design and Synthesis of Some Substituted 1*H*-Pyrazolyl-oxazolidines or 1*H*-Pyrazolyl-thiazolidines as Anti-inflammatory-Antimicrobial Agents / A. A. Berhin, H. T. Y. Fahmy // *Arch. Pharm.* – 2003. – Vol. 336, № 2. – P. 111–118.
99. Salicylaldehyde Ester-Induced Chemoselective Peptide Ligations: Enabling Generation of Natural Peptidic Linkages at the Serine/Threonine Sites / X. Li, H. Y. Lam, Y. Zhang, C. K. Chan // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, № 8. – P. 1724–1727.
100. Васильев А. Н. Использование производных циануксусного эфира в синтезе фосфорилированных *N*-замещенных пиридинов / А. Н. Васильев, А. Н. Лыщиков, О. Е. Насакин // *Основные тенденции развития химии в начале XXI века : Междунар. науч.-техн. конф. : тезисы докл.* – Санкт-Петербург, 2009. – С. 338.
101. Synthesis of enantiomerically pure tertiary 1,2-aminoalcohols by the highly diastereoselective reductive ring opening of oxazolidines / P. C. B. Page, B. R. Buckley, M. R. J. Elsegood et al. // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63, № 45. – P. 10991–10999.
102. Microwave-assisted highly diastereoselective synthesis of oxazolidines derived from ketones and aminoalcohols / P. C. B. Page, G. A. Parkes, B. R. Buckley et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 49. – P. 6951–6954.

- 103.** Synthesis of Benzoxazoles Catalyzed by MCM-41, a Green and Reusable Catalyst / R. H. Shoara, M. Heidarya, M. Farzaneha, R. Malakouti // *Synthetic Commun.* – 2009. – Vol. 39, № 10. – P. 1742–1751.
- 104.** Gosain R. Free-Radical Functionalisation of β -Amino alcohols via 1,5-hydrogen atom abstraction in 1,3-oxazolidines / R. Gosain, A. M. Norrish, M. E. Wood // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40, № 36. – P. 6673–6676.
- 105.** Nafion[®]-H Catalyzed Synthesis of Fluorinated Benzimidazolines, Benzothiazolines, Benzoxazolines and Dihydrobenzoxazinones / G. K. S. Prakash, H. Vaghoo, C. Panja et al. // *Synthesis.* – 2008. – № 6. – P. 897–902.
- 106.** Novel One-Pot, Four-Component Synthesis of 3-Alkyldithiocarbonyl-oxazolidines from Aminoethanols, Ketones, Carbon Disulfide, and Halides / F.-B. Han, Z.-M. Ge, T.-M. Cheng, R.-T. Li // *Synlett.* – 2009. – № 4. – P. 648–650.
- 107.** Li Y. Synthesis of indole alkaloid (–)-corynantheidol and formal synthesis of (–)-corynantheidine via *one-pot* asymmetric azaelectrocyclization / Y. Li, T. Kobayashi, S. Katsumura // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, № 31. – P. 4482–4484.
- 108.** A new, one-step synthesis of 1-heteroaryl-2-alkylaminoethanols / F. Ning, R. J. Anderson, D. E. Hibbs, P. W. Groundwater // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 5. – P. 843–845.
- 109.** Synthesis of 5-Aryloxazolidines via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of a Non-Stabilized Azomethine Ylide with Aromatic Aldehydes / J. H. Ryan, N. Spiccia, L. S.-M. Wong, A. B. Holmes // *Aust. J. Chem.* – 2007. – Vol. 60, № 12. – P. 898–904.
- 110.** Convenient Procedures for the Synthesis of *N*-BOC-*D*-Serinal Acetonide from *L*-Serine / A. Avenoza, C. Cativiela, F. Corzana et al. // *Synthesis.* – 1997. – № 10. – P. 1146–1150.
- 111.** Asymmetric synthesis of *N,O,O,O*-tetra-acetyl *D*-*lyxo*-phytosphingosine, jaspine B (pachastrissamine) and its C(2)-epimer / E. Abraham, J. I. Candela-Lena, S. G. Davies et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2007. – Vol. 18, № 21. – P. 2510–2513.
- 112.** Enantiospecific Synthesis of (*R*)- and (*S*)-2,3-Diaminopropanol from *L*- and *D*-Serine / F. Demirci, A. H. Haines, C. Jia, D. Wu // *Synthesis.* – 1996. – № 2. – P. 189–191.
- 113.** Diastereoselective Synthesis of Enantiomerically Pure 3-Organosulfonyl-2-(2-oxocycloalkyl)-1,3-oxazolidines from 2-Formylcycloalkanones and β -Aminoalkanols / I. Hoppe, H. Hoffmann, I. Gärtner et al. // *Synthesis.* – 1991. – № 12. – P. 1157–1162.
- 114.** Aminodiols HIV Protease Inhibitors. 1. Design, Synthesis and Preliminary SAR / J. C. Barrish, E. Gordon, M. Alam et al. // *J. Med. Chem.* – 1994. – Vol. 37, № 12. – P. 1758–1768.
- 115.** Asymmetric synthesis of *N*-acetylneuraminic acid / S. H. Kang, H.-W. Choi, J. S. Kim, J.-H. Youn // *Chem. Commun.* – 2000. – № 3. – P. 227–228.
- 116.** Кухар В. П. β -Гидрокси- α -аминокислоты. Асимметричный синтез / В. П. Кухар, Ю. В. Танчук // *Журн. орг. фарм. химії.* – 2010. – Т. 8, вип. 4. – С. 21–39.
- 117.** Stereoselective synthesis of pachastrissamine (jaspine B) / C. Ribes, E. Falomir, M. Carda, J. A. Marco // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62, № 23. – P. 5421–5425.
- 118.** Venkatesan K. A novel stereoselective synthesis of pachastrissamine (jaspine B) starting from 1-pentadecanol / K. Venkatesan, K. V. Srinivasan // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – Vol. 19, № 2. – P. 209–215.
- 119.** Passiniemi M. Stereoselective total synthesis of pachastrissamine (jaspine B) / M. Passiniemi, A. M. P. Koskinen // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 6. – P. 980–983.
- 120.** Asymmetric syntheses of (+)-negamycin, (+)-3-epi-negamycin and sperabillin C via lithium amide conjugate addition / S. G. Davies, O. Ichihara, P. M. Roberts, J. E. Thomson // *Tetrahedron.* – 2011. – Vol. 67, № 1. – P. 216–227.
- 121.** Hajji C. Chemoselective reaction of *N*1-Methyl-2-hydroxy-3-methylamino-3-phenylpropanamide with electrophiles. Synthesis of chiral hexahydro-4-pyrimidinones and oxazolidines // C. Hajji, M. L. Testa, E. Zaballos-Garcia // *Tetrahedron.* – 2002. – Vol. 58, № 16. – P. 3281–3285.
- 122.** Raghavan S. *N*-Cbz sulfilmines as valuable intramolecular nucleophiles for the stereoselective synthesis of (–)-deoxocassine and (+)-desoxoprosophylline / S. Raghavan, S. Mustafa // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64, № 43. – P. 10055–10061.
- 123.** Scolastico C. Asymmetric synthesis via nor-ephedrine derived 2-allyloxazolidines / C. Scolastico // *Pure. Appl. Chem.* – 1988. – Vol. 60, № 11. – P. 1689–1698.

124. Hajji C. Synthesis of 1,3-Oxazolidines and 1,3-Dioxolanes by Reaction of (2*R*,3*R*)-3-Methylamino-3-phenyl-1,2-propanediol with Electrophiles / C. Hajji, E. Zaballos-Garcia, J. Sepulveda-Arques // *Synth. Commun.* – 2003. – Vol. 33, № 24. – P. 4347–4354.

125. Enantio- and Diastereoselective Synthesis of (Protected) 2-Formyl- and 2-(Hydroxymethyl)-1-phenylalkane-1,3-diols from Chiral 2-Methoxy-3-tosyl-1,3-oxazolidines by Subsequent Asymmetric Formylation and Aldolization / F. Steif, B. Wibbeling, O. Meyer, D. Hoppe // *Synthesis.* – 2000. – № 5. – P. 743–753.

126. Oxazolidine Ring Opening and Isomerization to (*E*)-Imines. Asymmetric Synthesis of Aryl- α -fluoroalkyl Amino Alcohols / F. Gosselin, A. Roy, P. D. O'Shea et al. // *Org. Lett.* – 2004. – Vol. 6, № 4. – P. 641–644.

127. Synthesis of 2-Trifluoromethyl-1,3-oxazolidines as Hydrolytically Stable Pseudoproline / G. Chaume, O. Barbeau, P. Lesot, T. Brigaud // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75, № 12. – P. 4135–4145.

128. Biological Relevance and Synthesis of C-Substituted Morpholine Derivatives // R. Wijtmans, K. S. Vink, H. E. Schoemaker et al. // *Synthesis.* – 2004. – № 5. – P. 641–662.

129. Sharma S. D. Synthesis of β -lactams and oxazolidines from phenoxyacetic acid and ethanolinines promoted by benzenesulfonyl chloride / S. D. Sharma, S. Bhaduri // *J. Chem. Res. (S).* – 2001. – № 8. – P. 321–323.

130. Soliman A. M. Synthesis of some new Spiro(Pyran-4,2'-Oxazolidine) and Pyridoxazolidine Derivatives / A. M. Soliman // *Synth. Commun.* – 2000. – Vol. 30, № 7. – P. 1269–1279.

131. Umpolung Reactivity of Difluoroenol Silyl Ethers with Amines and Amino Alcohols. Application to the Synthesis of Enantiopure-Difluoromethyl Amines and Amino Acids / F. Huguenot, A. Billac, T. Brigaud, C. Portella // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73, № 7. – P. 2564–2569.

132. Dynamic Kinetic Resolution and Desymmetrization Processes: A Straightforward Methodology for the Enantioselective Synthesis of Piperidines / M. Amat, O. Bassas, N. Llor et al. // *Chem. Eur. J.* – 2006. – Vol. 12, № 30. – P. 7872–7881.

133. Naturally occurring α -amino acid: a simple and inexpensive catalyst for the selective synthesis of 5-aryl-2-oxazolidinones from CO₂ and aziridines under solvent-free conditions / H.-F. Jiang, J.-W. Ye, C.-R. Qi, L.-B. Huang // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 6. – P. 928–932.

134. Dynamic Kinetic Resolution of Racemic γ -Aryl- δ -oxoesters. Enantioselective Synthesis of 3-Arylpiperidines / M. Amat, M. Canto, N. Llor et al. // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67, № 15. – P. 5343–5351.

135. Escolano C. Chiral Oxazolopiperidone Lactams: Versatile Intermediates for the Enantioselective Synthesis of Piperidine-Containing Natural Products / C. Escolano, M. Amat, J. Bosch // *Chem. Eur. J.* – 2006. – Vol. 12, № 32. – P. 8198–8207.

136. Royer J. A new potential acyl iminium ion for the asymmetric synthesis of piperidine derivatives / J. Royer, H.-P. Husson // *Heterocycles.* – 1993. – Vol. 36, № 7. – P. 1493–1496.

137. Convenient One-Pot Synthesis of Chiral Tetrahydropyridines via a Multicomponent Reaction / R. Noël, M.-C. Fargeau-Bellassoued, C. Vanucci-Bacqué, G. Lhommet // *Synthesis.* – 2008. – № 12. – P. 1948–1954.

138. Asymmetric Synthesis of Cis-Fused Bicyclic Pyrrolidines and Pyrrolidinones via Chiral Polycyclic Lactams / M. D. Ennis, R. L. Hoffman, N. B. Ghazal et al. // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 61, № 17. – P. 5813–5817.

139. Kinetic and thermodynamic control of axial chirality in biaryl-derived fused oxazolidine lactams exploiting a centre-axis relay of unit efficiency / D. J. Edwards, D. House, H. M. Sheldrake et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2007. – Vol. 5, № 16. – P. 2658–2669.

140. Allian S. M. A highly diastereoselective synthesis of 3-substituted isoindolin-1-one derivatives / S. M. Allian, C. J. Northfield, M. I. Page // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40, № 1. – P. 143–146.

141. Facile and Highly Stereoselective Synthesis of the Tetracyclic Erythrinane Core / S. M. Allin, S. L. James, M. R. J. Elsegood, W. P. Martin // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67, № 26. – P. 9464–9467.

142. Ragan J. A. Studies on the alkylation of chiral, non-racemic, Tricyclic pyrrolidinones / J. A. Ragan, M. C. Claffey // *Heterocycles.* – 1995. – Vol. 41, № 1. – P. 57–70.

143. Stereocontrolled synthesis of enantiopure *cis*- and *trans*-3,4,4a,5,8,8a-hexahydro-1*H*-quinolin-2-ones / M. Amat, M. Pérez, A. T. Minaglia et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – Vol. 19, № 20. – P. 2406–2410.

144. Asymmetric Synthesis of (*R*)- and (*S*)-Piperidin-2-yl.phosphonic Acid by Diastereoselective Addition of Trialkyl Phosphite onto Potential Iminium Salt / C. Maury, Q. Wang, T. Gharbaoui et al. // *Tetrahedron*. – 1997. – Vol. 53, № 10. – P. 3627–3636.
145. *Guz N. R.* A Kilolaboratory Preparation of the CNRS Chiral Auxiliary / N. R. Guz, M. Pfeiffer, D. Dickman // *Org. Proc. Res. Dev.* – 2010. – Vol. 14, № 6. – P. 1476–1478.
146. Synthesis of polyhydroxylated piperidines and evaluation as glycosidase inhibitors / T. Tite, M.-C. Lallemand, E. Poupon et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 12, № 19. – P. 5091–5097.
147. New phlegmarane-type, cernuane-type, and quinolizidine alkaloids from two species of *Lycopodium* / H. Morita, Y. Hirasawa, T. Shinzato, J. Kobayashi // *Tetrahedron*. – 2004. – Vol. 60, № 33. – P. 7015–7023.
148. Highly enantioselective dynamic kinetic resolution and desymmetrization processes by cyclocondensation of chiral aminoalcohols with racemic or prochiral δ -oxoacid derivatives / M. Amat, O. Bassas, M. A. Pericàs et al. // *Chem. Commun.* – 2005. – № 10. – P. 1327–1329.
149. A general synthetic route to enantiopure *cis*-fused perhydrocycloalka[*c*]pyridines from phenylglycinol-derived lactams / M. Amat, M. Perez, A. T. Minaglia et al. // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63, № 26. – P. 5839–5848.
150. Towards a total synthesis of the manadomanzamine alkaloids: the first asymmetric construction of the pentacyclic indole core / S. M. Allin, P. C. Duffy, B. Page et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 27. – P. 4711–4714.
151. New development of Meyers' methodology: stereoselective preparation of an axially chiral 5,7-fused bicyclic lactam related to circumdatins / benzomalvins and asperlicins / M. Penhoat, P. Bohn, G. Dupas et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2006. – Vol. 17, № 2. – P. 281–286.
152. Acid-mediated intramolecular cationic cyclization using an oxygen atom as internal nucleophile: synthesis of substituted oxazolo-, oxazino- and oxazepinoisoindolinones / J. Sikoraiová, Š. Marchalín, A. Daich, B. Decroix // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43, № 27. – P. 4747–4751.
153. A practical method to access enantiopure β -perfluoroalkyl- β -amino acids: diastereoselective reduction of cyclic enamino-esters / Y. Ishida, N. Iwahashi, N. Nishizono, K. Saigo // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, № 17. – P. 1889–1892.
154. Asymmetric synthesis and σ receptor affinity of enantiomerically pure 1,4-disubstituted tetrahydro-1*H*-3-benzazepines / S. M. Husain, M. T. Heim, D. Schepmann, B. Wunsch // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2009. – Vol. 20, № 12. – P. 1383–1392.
155. New advances in stereoselective Meyers' lactamization. Application to the diastereoselective synthesis of β -substituted oxazoloazepinones / A. Bouet, S. Oudeyer, G. Dupas et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2008. – Vol. 19, № 20. – P. 2396–2401.
156. *Tang G.* Asymmetric Strecker reaction of γ -keto acids. Facile entry to α -substituted and α , γ -disubstituted glutamic acids / G. Tang, H. Tian, D. Ma // *Tetrahedron*. – 2004. – Vol. 60, № 46. – P. 10547–10552.
157. *Amat M.* Chiral Premrsors for the Synthesis of Enantiomerically Pure Piperidines. Total Synthesis of (*R*)-(-)-Coniine / M. Amat, N. Llor, J. Bosch // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – Vol. 35, № 14. – P. 2223–2226.
158. Concise Synthesis of Tricyclic Isoindolinones via One-Pot Cascade Multicomponent Sequences / R. Medimagh, S. Marque, D. Prim et al. // *Org. Lett.* – 2009. – Vol. 11, № 8. – P. 1817–1820.
159. Unexpected 1,3-oxazolidine formation in the attempted oxidation of *N*-aryl-*N*-methyl substituted β -amino alcohols using pyridinium dichromat / J. T. Yli-Kauhaluoma, C. W. Harwig, P. Wentworth, K. D. Janda // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, № 16. – P. 2269–2272.
160. Synthesis of oxazolidines using DMSO/ P_4O_{10} as a formaldehyde equivalent / J. Wang, F. D. Rochon, Y. Yang et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2007. – Vol. 18, № 9. – P. 1115–1123.
161. Rearrangement of *N*-alkyl 1,2-amino alcohols. Synthesis of (*S*)-toliprolol and (*S*)-propanolol / B. Duthion, T.-X. Me'tro, D. G. Pardo, J. Cossy // *Tetrahedron*. – 2009. – Vol. 65, № 33. – P. 6696–6706.
162. Novel 2,5-Disubstituted 1,3-Dioxanes and Oxazolidines as Potential Chemoprevention Agents and Building Blocks for Organic Synthesis / A. J. Rüger, M. Nieger, M. Es-Sayed, S. Bräse // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – № 20. – P. 3837–3846.

163. α -Alkylation versus retro-*O*-Michael/ γ -alkylation of bicyclic *N,O*-acetals: an entry to α -methylthreonine / C. Aydillo, A. Avenzo, J. H. Busto et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2008. – Vol. 19, № 24. – P. 2829–2834.
164. Zhang H. Highly diastereoselective synthesis of optically pure trifluoromethyl-substituted imidazolidine, oxazolidine and thiazolidine / H. Zhang, Q. Shen, L. Lu // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52, № 2. – P. 349–351.
165. Palladium-Catalyzed Cyclization of Unsaturated-Amino Alcohols: A New Access to Enantiopure Bicyclic Oxazolidines / J. Alladoun, E. Vrancken, P. Mangeney et al. // *Org. Lett.* – 2009. – Vol. 11, № 16. – P. 3746–3749.
166. Rhodium-catalyzed multicomponent synthesis of chiral xazolopiperidines / J. Salvadori, E. Airiau, N. Girard et al. // *Tetrahedron*. – 2010. – Vol. 66, № 21. – P. 3749–3753.
167. Reppe W. Vinylierung / W. Reppe // *J. Liebigs. Ann. Chem.* – 1957. – Vol. 601, № 1. – P. 81–138.
168. Watanaben W. H. The Preparation of 2-Methyloxazolidines and 2-Methyltetrahydro-1,3-oxazines from Acetylene and Aminoalcohols / W. H. Watanaben, D. L. Conlon // *J. Am. Chem. Soc.* – 1957. – Vol. 79, № 11. – P. 2825–2828.
169. Особенности винилирования 2-гидроксиэтиламина / В. И. Лавров, Л. А. Опарина, Л. Н. Паршина и др. // *Журн. прикл. химии*. – 1990. – Т. 63, вып. 4. – С. 835–839.
170. Оксазолидины. 2. Синтез 2-метилоксазолидинов циклизацией виниловых эфиров 1,2-аминоспиртов / Б. Ф. Кухарев, В. К. Станкевич, Г. Р. Клименко и др. // *Химия гетероцикл. соед.* – 1986. – № 4. – С. 536–538.
171. Циклизация 2-винилоксиэтиламина в оксазолидины / Б. Ф. Кухарев, В. К. Станкевич, В. П. Терентьева, В. А. Кухарева // *Журн. орган. химии*. – 1984. – Т. 20, вып. 6. – С. 1344–1345.
172. Алкилтиохлорацетилены в реакциях с первичными алканолaminaми / А. Н. Мирскова, С. Г. Середкина, И. Д. Калихан и др. // *Журн. орган. химии*. – 1990. – Т. 26, вып. 1. – С. 201–204.
173. Гетероциклические производные эфедриновых алкалоидов // О. А. Нуркенов, А. М. Газалиев, Б. К. Сулейменов, М. Ж. Журинов // *Журн. общ. химии*. – 1997. – Т. 67, вып. 12. – С. 2059.
174. Пат. 2817663 США, Cl. 260-244. Preparation of 2-methyl oxazolidines and tetrahydro-1,3-oxazines / L. E. Conlon, W. H. Watanabe. – 538784 ; заявл. 05.10.1955 ; опубл. 24.12.1957.
175. Б. Ф. Кухарев, В. К. Станкевич, Г. Р. Клименко // *Изв. АН. СССР. Сер. хим.* – 1994. – С. 340.
176. Недоля Н. А. Виниловые эфиры, содержащие изотиоцианатную группу. III. Нуклеофильное присоединение полифторалканолов / Н. А. Недоля, В. В. Герасимова, Г. И. Сарапулова // *Журн. орган. химии*. – 1990. – Т. 26, вып. 7. – С. 1422–1428.
177. Недоля Н. А. Виниловые эфиры, содержащие изотиоцианатную группу. IX. Нуклеофильное присоединение тиолов / Н. А. Недоля, В. В. Герасимова, Б. А. Трофимов // *Журн. орган. химии*. – 1992. – Т. 28, вып. 1. – С. 8–13.
178. Новые производные дитиокарбаминовой кислоты. II. N-(2-винилоксиэтил)дитиокарбаматы и их превращения / С. В. Амосова, О. А. Тарасова, Н. И. Иванова и др. // *Журн. орган. химии*. – 1989. – Т. 25, вып. 8. – С. 1638–1645.
179. Виниловые эфиры, содержащие эпоксигруппу. XVII. Синтез глицидиловых эфиров N-(2-винилоксиэтил)- и N-(2-метил-1,3-оксазолидин)карбаминовых кислот / Н. А. Недоля, Т. Н. Рахматулина, В. И. Дымченко и др. // *Журн. орган. химии*. – 1988. – Т. 24, вып. 7. – С. 1382–1387.
180. Циклизация N-(2-винилоксиэтил)-3-хлор-2-гидроксипропилкарбамата / Н. А. Недоля, Т. Н. Рахматулина, Л. Я. Раппопорт, О. П. Гаврилова // *Журн. орган. химии*. – 1986. – Т. 22, вып. 6. – С. 1333–1334.
181. Недоля Н. А. Виниловые эфиры, содержащие изотиоцианатную группу. V. Новый синтез N-(2-винилокси)этилзотиоцианата / Н. А. Недоля, В. В. Герасимова // *Журн. орган. химии*. – 1990. – Т. 26, вып. 10. – С. 2059–2062.
182. Амосова С. В. Бис(2-метил-1,3-оксазолидин-3-ил)метантион из N,N'-бис(винилоксиэтил)тиурамдисульфида / С. В. Амосова, Н. И. Иванова // *Журн. орган. химии*. – 1992. – Т. 28, вып. 12. – С. 2624–2625.
183. Кухарев Б. Ф. Взаимодействие винилоксиалканолamines с хлоральгидратом / Б. Ф. Кухарев, В. К. Станкевич, Г. Р. Клименко // *Журн. орган. химии*. – 1986. – Т. 22, вып. 7. – С. 1556–1557.

184. He P. Efficient Synthesis of N-Protected Trisubstituted Oxazolidines from Ketones, Vinyl Ethers, and Fluoroalkanesulfonyl Azides in Mild Conditions / P. He, S. Lhu // *Synthesis*. – 2005. – № 13. – P. 2137–2142.
185. Practical Enantioselective Synthesis of β -Substituted- β -amino Esters / A. K. Awasthi, M. L. Boys, K. J. Cain-Janicki et al. // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70, № 14. – P. 5387–5397.
186. A facile synthesis of 4-methylene-1,3-oxazolidines from γ -hydroxybutyrate and N-tosylimines / N. Fleury-Brégeot, A. Voituriez, P. Retaillieu, A. Marinetti // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, № 33. – P. 4700–4702.
187. Танчук Ю. В. β -Гидрокси- α -аминокислоты. Асимметричный синтез. I. / Ю. В. Танчук, В. П. Кухар // *Журн. орг. фарм. химии*. – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 25–42.
188. Baum A. A. Photochemical formation of oxazolidines from aryl ketones and aliphatic imines / A. A. Baum, L. A. Karnischky // *J. Am. Chem. Soc.* – 1973. – Vol. 95, № 9. – P. 3072–3074.
189. Seashore-Ludlow B. Addition of Azomethine Ylides to Aldehydes: Mechanistic Dichotomy of Differentially Substituted α -Imino Esters / B. Seashore-Ludlow, S. Torrsell, P. Somfai // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – № 20. – P. 3927–3933.
190. Highly efficient and diastereoselective synthesis of 1,3-oxazolidines featuring a palladium-catalyzed cyclization reaction of 2-butene-1,4-diol derivatives and imines / D. Chen, X. Chen, T. Du et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 39. – P. 5131–5133.
191. Abdou W. M. An efficient method for the synthesis of spiro and fused N-heterocyclic phosphor esters. Reactions of triketoidan-2-oxime with α -phosphonyl carbanions / W. M. Abdou, A. A. Sediek, M. D. Khidre // *Monatsh. Chem.* – 2008. – Vol. 139, № 6. – P. 617–623.
192. Purushothaman S. Stereoselective synthesis of oxazolidine, hexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazole, and tetrahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*c*]thiazole grafted macrocycles through intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reaction / S. Purushothaman, R. Raghunathan // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, № 49. – P. 6848–6850.
193. A Modular, One-Pot, Four-Component Synthesis of Polysubstituted 1,3-Oxazolidines / D. Tejedor, A. Santos-Exposito, D. Gonzalez-Cruz et al. // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70, № 3. – P. 1042–1045.
194. Aziridines and epoxides in organic synthesis: Ed. A. K. Yudin. – Weinheim : Wiley-VCH, 2006. – 495 p.
195. Синтез 5- и 6-членных циклических N,O-ацеталей и их химические превращения / О. Ф. Булатова, Н. А. Романов, О. Б. Чалова, Д. Л. Рахманкулов // *Журн. орган. химии*. – 1994. – Т. 30, вып. 1. – С. 55–58.
196. Synthesis and computer investigation of the dependence between 2-(furyl-2)-5-chloromethyl-1,3-oxazolidines / E. I. Pokalo, I. V. Peshkina, T. D. Khlebnikova et al. // XVI Менделеевский съезд : тезисы докл. – Санкт-Петербург, 1998. – Т. 4. – P. 84–85.
197. Эпихлоргидрин. Методы получения, физические и химические свойства, технология производства / Д. Л. Рахманкулов, Б. Х. Кимсанов, Н. А. Локтионов и др. – М. : Химия, 2003. – 241 с.
198. Reaction of Epoxides. II. Synthesis of Oxazolidene by the Reaction of Epoxides with Schiff Base / S. Hayashi, M. Furukawa, Y. Fujino et al. // *Chem. Pharm. Bull.* – 1971. – Vol. 19, № 11. – P. 2404–2409.
199. Bhaumik K. 2,4-Dinitroimidazole: Microwave Assisted Synthesis and Use in Synthesis of 2,3-Dihydro-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazole Analogues with Antimycobacterial Activity / K. Bhaumik, K. G. Akamanchi // *J. Heterocyclic. Chem.* – 2004. – Vol. 41, № 1. – P. 51–55.
200. Садигова С. Э. Синтез азометинов и оксазолидинов на основе 2-амино-4-фенилтиазола / С. Э. Садигова, А. М. Магерамов, М. А. Аллахвердиев // *Журн. орган. химии*. – 2008. – Т. 44, вып. 12. – С. 1848–1850.
201. Synthesis of 1,3-oxazolidines from imines and epoxides catalyzed by samarium compounds / T. Nishitani, H. Shiraishi, S. Sakaguchi, Y. Ishii // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – Vol. 41, № 18. – P. 3389–3393.
202. Shim J. G. A novel and effective route to 1,3-oxazolidine derivatives. Palladium-catalyzed regioselective [3 + 2] cycloaddition of vinylic oxiranes with imines / J. G. Shim, Y. Yamamoto // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40, № 5. – P. 1053–1056.

203. Cation Radical [3+2] Cycloaddition of Chalcone Epoxides (II): A facile Synthesis of Highly Substituted 1,3-Oxazaolidines, Synlett / C. D. Huo, R. Wei, W. Zhang et al. // Synlett. – 2005. – № 1. – P. 161–163.
204. Koszytkowska-Stawińska M. Synthesis of aza-analogues of *Ganciclovir* / M. Koszytkowska-Stawińska, W. Sas, E. Clercq // Tetrahedron. – 2006. – Vol. 62, № 44. – P. 10325–10331.
205. Chan L. Regioselective Nucleophilic Ring Opening Reactions of Unsymmetric Oxiranes / L. Chan, X. Jiayi // Progr. Chem. – 2011. – Vol. 23, № 1. – P. 165–180.
206. Jae-Goo S. A New Synthetic Route to 1,3-Oxazolidines via Palladium-catalyzed Regioselective (3+2) Cycloaddition of Vinylic Oxiranes with Imines / S. Jae-Goo, Y. Yoshinori // Heterocycles. – 2000. – Vol. 52, № 2. – P. 885–896.
207. Fu C. Regio- and Stereoselectivity of the SiO₂-Catalyzed Reaction of Thiocamphor (1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptane-2-thione) with Optically Active Monosubstituted Oxiranes / C. Fu, A. Linden, H. Heimgartner // Helv. Chim. Acta. – 2003. – Vol. 86, № 6. – P. 2258–2271.
208. Rolfe A. Formal [4+3] Epoxide Cascade Reaction via a Complementary Ambiphilic Pairing Strategy / A. Rolfe, T. B. Samarakoon, P. R. Hanson // Org. Lett. – 2010. – Vol. 12, № 6. – P. 1216–1219.
209. Anionic Halocuprate(II) Complexes as Catalysts for the Oxaziridine-Mediated Aminohydroxylation of Olefins / T. Benkovics, J. Du, I. Guzei, T. P. Yoon // J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 74, № 15. – P. 5545–5552.
210. An Anomalous Reaction of 2-Benzenesulfonyl-3-aryloxaziridines (Davis Reagents) with Indoles: Evidence for a Stepwise Reaction of the Davis Reagent with a π -Bond / S. Mithani, D. M. Drew, E. H. Rydberg et al. // J. Am. Chem. Soc. – 1997. – Vol. 119, № 5. – P. 1159–1160.
211. N-Nosyl oxaziridines as terminal oxidants in copper(II)-catalyzed olefin Oxyaminations / S. M. DePorter, A. C. Jacobsen, K. M. Partridge et al. // Tetrahedron Lett. – 2010. – Vol. 51, № 40. – P. 5223–5225.
212. Michaelis D. J. Oxaziridine-mediated enantioselective aminohydroxylation of styrenes catalyzed by copper(II) bis(oxazoline) complexes / D. J. Michaelis, K. S. Williamson, T. P. Yoon // Tetrahedron. – 2009. – Vol. 65, № 26. – P. 5118–5124.
213. Ghorai M. K. Lewis acid mediated nucleophilic ring opening followed by cycloaddition of 2-aryl-N-tosylaziridines with carbonyl compounds: further support towards an S_N2-type mechanism / M. K. Ghorai, K. Ghosh // Tetrahedron Lett. – 2007. – Vol. 48, № 18. – P. 3191–3195.
214. Danielsson J. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides to Aldehydes: Synthesis of anti α -Amino- β -Hydroxy Esters / J. Danielsson, L. Toom, P. Somfai // Eur. J. Org. Chem. – 2011. – № 3. – P. 607–613.
215. Hili R. Amphoteric Amino Aldehydes Reroute the Aza-Michael Reaction / R. Hili, A. K. Yudin // J. Am. Chem. Soc. – 2009. – Vol. 131, № 45. – P. 16404–16406.
216. Hili R. Amphoteric Amino Aldehydes Enable Rapid Assembly of Unprotected Amino Alcohols / R. Hili, A. K. Yudin // Angew. Chem. Int. Ed. – 2008. – Vol. 47, № 22. – P. 4188–4191.
217. Unprotected Vinyl Aziridines: Facile Synthesis and Cascade Transformations / S. Baktharaman, N. Afagh, A. Vandersteen, A. K. Yudin // Org. Lett. – 2010. – Vol. 12, № 2. – P. 240–243.
218. Oxazolinylloxiranyllithium-mediated synthesis of highly strained heterocyclic compounds / R. Luisi, V. Capriati, L. Degennaro, S. Florio // Tetrahedron. – 2003. – Vol. 59, № 49. – P. 9713–9718.
219. Oxazolinylloxiranyllithium-Mediated Stereoselective Synthesis of α -Epoxy- β -amino Acids / R. Luisi, V. Capriati, L. Degennaro, S. Florio // Org. Lett. – 2003. – Vol. 5, № 15. – P. 2723–2726.
220. Stereospecific Rearrangements during the Synthesis of Pyrrolidines and Related Heterocycles from Cyclizations of Amino Alcohols with Vinyl Sulfones / R. Luisi, V. Capriati, S. Florio, T. Vista // J. Org. Chem. – 2003. – Vol. 68, № 24. – P. 9389–9393.
221. Stereospecific β -Lithiation of Oxazolinylloxiranes: Synthesis of α,β -Epoxy- γ -butyrolactones / V. Capriati, L. Degennaro, R. Favia et al. // Org. Lett. – 2002. – Vol. 4, № 9. – P. 1551–1554.
222. Feinauer R. Bicyclic Amide Acetals. Synthesis and Reactions / R. Feinauer // Synthesis. – 1971. – № 1. – P. 16–26.
223. New horizons in the chemistry of aziridines / F. Affortunato, L. Degennaro, S. Florio et al. // Современные аспекты химии гетероциклов : IV Междун. конф. : тезисы докл. – Санкт-Петербург, 2010. – С. 38–49.
224. Eissenstadt M. A. A retro-Diels-Alder approach to oxazoles and imidazoles / M. A. Eissenstadt, J. D. Weaver // J. Org. Chem. – 1993. – Vol. 58, № 12. – P. 3387–3390.

225. Elliott M. C. Saturated oxygen heterocycles / M. C. Elliott // J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. – 2000. – Vol. 1, № 9. – P. 1291–1318.
226. Agami C. A Highly Diastereoselective Epoxidation of N-Boc 2-Alkenyloxazolidines: Application in Asymmetric Synthesis / C. Agami, F. Couty, O. Venier // Synlett. – 1995. – № 10. – P. 1027–1028.
227. Agami C. Ring-closing metathesis of diolefinic oxazolidinones: a new access to tropanes and aminocyclitols / C. Agami, F. Couty, N. Rabasso // Tetrahedron Lett. – 2001. – Vol. 42, № 28. – P. 4633–4635.
228. Grosa P. C. Concomitant morpholine ring contraction and pyridine lithiation in 4-morpholinopyridine: straightforward access to N-pyridyl oxazolidines / P. C. Grosa, A. Doudouh, C. Woltermann // Tetrahedron Lett. – 2008. – Vol. 49, № 32. – P. 4717–4719.
229. Synthesis of glutamic acid and glutamine peptides possessing a trifluoromethyl ketone group as SARS-CoV 3CL protease inhibitors / M. O. Sydnese, Y. Hayashi, V. K. Sharma et al. // Tetrahedron. – 2006. – Vol. 62, № 36. – P. 8601–8609.
230. Chouhan G. Synthesis of Ring-Fused Oxazolo- and Pyrazoloisoquinolinones by a One-Pot Pd-Catalyzed Carboxamidation and Aldol-Type Condensation Cascade Process / G. Chouhan, H. Alper // J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 74, № 16. – P. 6181–6189.
231. Халиуллин Ф.А. 8-Гало-1,3-диметил-7-(тиран-2-илметил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионы, модельные тираны для исследования реакций с нуклеофилами / Ф. А. Халиуллин, Е. Е. Клен // Журн. орган. химии. – 2009. – Т. 45, вып. 11. – С. 1703–1705.
232. Клен Е. Е. Гетероциклизация 3,5-дибром-1-(тиран-2-илметил)-1H-1,2,4-триазола в 5-замещенные 2-бром-5,6-дигидротриазоло[3,2-b][1,2,4]триазолы / Е. Е. Клен, Ф. А. Халиуллин // Журн. орган. химии. – 2009. – Т. 45, вып. 3. – С. 477–478.
233. Синтез и гипогликемическая активность производных 2,3-дигидротриазоло[2,3-*f*]ксантина / Ф. А. Халиуллин, Ж. В. Мироненкова, А. Ж. Гильманов и др. // Хим.-фарм. журн. – 1994. – Вып. 28, № 9. – С. 33–34.
234. Ede N. J. A Simple Linker for the Attachment of Aldehydes to the Solid Phase. Application to Solid Phase Synthesis by the Multipin Method / N. J. Ede, A. M. Bray // Tetrahedron Lett. – 1997. – Vol. 38, № 40. – P. 7119–7122.
235. Srivastava A. K. An approach towards the total synthesis of (+)-epiquinamide and (+)- α -conhydrine from Garner aldehyde / A. K. Srivastava, S. K. Das, G. Panda // Tetrahedron. – 2009. – Vol. 65, № 27. – P. 5322–5327.
236. Fungicidal activity of truncated analogues of dihydrosphingosine / K. Thevissen, U. Hillaert, E. M. K. Meert et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – Vol. 18, № 13. – P. 3728–3730.
237. Ligands for Glutamate Receptors: Design and Therapeutic Prospects / H. B. Osborne, J. Egebjerg, E. Nielsen et al. // J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 43, № 14. – P. 2609–2645.
238. Chemoselective Deprotection of Cyclic *N,O*-Aminals Using Catalytic Bismuth(III) Bromide in Acetonitrile / X. Cong, F. Hu, K.-G. Liu et al. // J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 70, № 11. – P. 4514–4516.
239. Synthesis and Evaluation of Sphingosine Analogues as Inhibitors of Sphingosine Kinases / L. Wong, S. S. L. Tan, Y. Lam, A. J. Melendez // J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 52, № 12. – P. 3618–3626.
240. Syntheses of sphingosine-1-phosphate analogues and their interaction with EDG/S1P receptors / H.-S. Lim, J.-J. Park, K. Ko et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 14, № 10. – P. 2499–2503.
241. Fluorescence-labeled sphingosines as substrates of sphingosine kinases 1 and 2 / P. Ettmayer, A. Billich, T. Baumruker et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 14, № 6. – P. 1555–1558.
242. Образование оксазолидинов *d*-псевдоэфедрина / С. Д. Фазылов, А. М. Газалиев, Л. М. Власова, М. Ж. Журинов // Журн. общ. химии. – 1996. – Т. 66, вып. 4. – С. 696.
243. Synthesis of *N*-(Dialkylaminoalkyl)alcohols by Homogeneously Catalyzed Hydrogenolysis of Cyclic *N,O*-Acetals / V. I. Tatarov, R. Kadyrov, T. H. Riermeier, A. Börner // Synthesis. – 2002. – № 3. – P. 375–380.
244. Гидразинолиз соединений, содержащих оксазолидиновый цикл / М. Мадесклер, Ж. Кукле, Ф. Леаль и др. // Химия гетероцикл. соед. – 2002. – № 1. – С. 78–80.
245. Bedürftig S. Chiral, nonracemic (piperazin-2-yl)methanol derivatives with σ -receptor affinity / S. Bedürftig, B. Wünsch // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – Vol. 12, № 12. – P. 3299–3311.

- 246.** Regioselective Reductive Ring Cleavage of 3-Benzyltetrahydro-1,3-oxazines to 3-Dialkylaminopropanols and of 3-Benzyl-3methyltetrahydro-1,3-oxazininium Iodides to Alkyl 3-Dialkylaminopropyl Ethers / A. Alberola, A. Alvarez, C. Andrés et al. // *Synthesis*. – 1990. – № 2. – P. 153–156.
- 247.** Regio- and Stereoselective Ring-Opening Reaction of Chiral Aziridines: A Facile Synthesis of Chiral β -Amino Alcohols / K. Higashiyama, M. Matsumura, H. Kojima, T. Yamauchi // *Heterocycles*. – 2009. – Vol. 78, № 2. – P. 471–485.
- 248.** Stereoselective synthesis of chiral β -amino trifluoromethyl alcohol: development of a manufacturing process for a key intermediate in the production of a novel elastase inhibitor, AE-3763 / Y. Inoue, T. Omodani, R. Shiratake, F. Sato // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2010. – Vol. 21, № 15. – P. 1855–1860.
- 249.** The first enantioselective synthesis of imino-deoxydigitoxose and protected imino-digitoxose by using *l*-threonine aldolase-catalyzed aldol condensation / T. Nishiyama, T. Kajimoto, S. S. Mohile et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2009. – Vol. 20, № 2. – P. 230–234.
- 250.** Stereoelectronic control of oxazolidine ring-opening: structural and chemical evidences / J. Sélambarom, S. Monge, F. Carré et al. // *Tetrahedron*. – 2002. – Vol. 58, № 47. – P. 9559–9566.
- 251.** Griffith J. A. The Synthesis of Novel 4-(Aminomethyl)oxazoline Ligands / J. A. Griffith, G. J. Rowlands // *Synthesis*. – 2005. – № 19. – P. 3446–3450.
- 252.** Saba S. Thermal Rearrangement of some Oxazolidine *N*-Oxides. 2-Alkyl-6-aryl-3,4-dihydro-2*H*-1,5,2-dioxazines / S. Saba, P. W. Domkowski, F. Firooznia // *Synthesis*. – 1990. – № 10. – P. 921–923.
- 253.** Hu F. Parallel synthesis of individual shikimic acid-like molecules using a mixture-operation strategy and ring-closing enyne metathesis / F. Hu, Y.-H. Zhang, Z.-J. Yao // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 20. – P. 3511–3515.
- 254.** 2-Iodoxybenzoic acid (IBX): an efficient hypervalent iodine reagent / V. Satam, A. Harad, R. Rajule, H. Pati // *Tetrahedron*. – 2010. – Vol. 66, № 39. – P. 7659–7706.
- 255.** Wróblewski A. E. Enantiomerically pure *N*-Boc- and *N*-benzoyl-(*S*)-phenylglycinals / A. E. Wróblewski, D. G. Piotrowska // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2002. – Vol. 13, № 22. – P. 2509–2512.
- 256.** A Direct and Efficient Stereoconservative Procedure for the Selective Oxidation of *N*-Protected β -Amino Alcohols / M. Ocejó, J. L. Vicario, D. Badía et al. // *Synlett*. – 2005. – № 13. – P. 2110–2112.
- 257.** Peng S. (4*S*)-4-[(1*R*)-1-Hydroxy-2-trifluoromethylpropenyl]-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester: Highly Diastereoselective Synthesis and Palladium-Catalyzed Arylations / S. Peng, F.-L. Qing, Y. Guo // *Synlett*. – 1998. – № 8. – P. 859–860.
- 258.** Evolution of the Total Syntheses of Ustiloxin Natural Products and Their Analogues / P. Li, C. D. Evans, Y. Wu et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – Vol. 130, № 7. – P. 2351–2364.
- 259.** Dai C. Total Synthesis of Syringolin A / C. Dai, C. R. J. Stephenson // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, № 15. – P. 3453–3455.
- 260.** Yamauchi T. Diastereoselective Addition of Grignard Reagents to Chiral 1,3-Oxazolidines Having a *N*-Diphenylmethyl Substituent // T. Yamauchi, H. Takahashi, K. Higashiyama // *Chem. Pharm. Bull.* – 1998. – Vol. 46, № 3. – P. 384–389.
- 261.** Higashiyama K. Diastereoselective Addition of Chiral Aliphatic Imines and 2-Alkyl-1,3-oxazolidines to Organometallic Reagents / K. Higashiyama, H. Fujikura, T. Hiroshi // *Chem. Pharm. Bull.* – 1995. – Vol. 43, № 5. – P. 722–728.
- 262.** Asymmetric α -Substituted Phenethylamines. V. Synthesis of Chiral 1-Alkyl-2-phenylethylamines via Grignard Reaction of 4-Phenyl-1,3-oxazolidines / H. Takahashi, Y. Chida, K. Higashiyama, H. Onishi // *Chem. Pharm. Bull.* – 1985. – Vol. 33, № 11. – P. 4662–4670.
- 263.** Roth G. P. Complementary Selectivity in the Alkylation of Chiral Bicyclic Lactam Enolates / G. P. Roth, S. F. Leonard, L. Tong // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 61, № 17. – P. 5710–5711.
- 264.** Huguenot F. Concise Synthesis of Enantiopure α -Trifluoromethyl Alanines, Diamines, and Amino Alcohols via the Strecker-type Reaction / F. Huguenot, T. Brigaud // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71, № 18. – P. 7075–7078.
- 265.** Пат. 7081537 США. МПК C07F/02. Process for the electrophilic substitution of thiazolidines or oxazolidines / D. Heldmann, J. Stohrer – 10/785,627 ; заявл. 24.02.2004 ; опубл. 02.09.2004.
- 266.** Synthesis and biological properties of novel sphingosine derivatives / T. Murakami, K. Furusawa, T. Tamai et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 15, № 4. – P. 1115–1119.

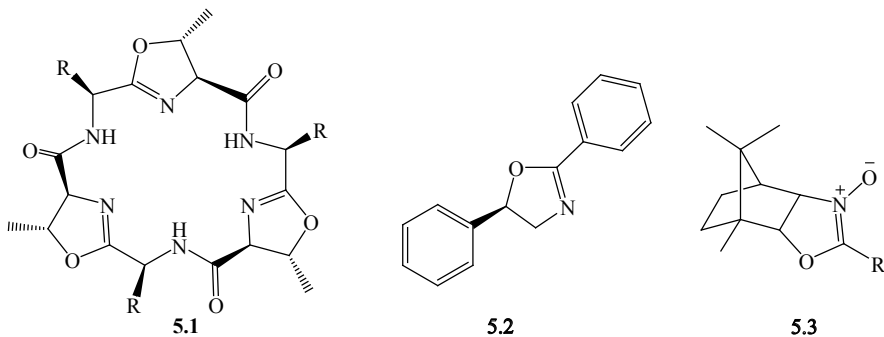
- 267.** Enantioselective Allyltitanation. Synthesis of (-)-Slaframine / J. Cossy, C. Willis, V. Bellosta, L. Saint-Jalmes // *Synthesis*. – 2002. – № 7. – P. 951–957.
- 268.** Stereoselective Synthesis of Pyrrolidines from N-Allyl Oxazolidines via Hydrozirconation-Cyclization / J.-L. Vasse, A. Joosten, C. Denhez, J. Szymoniak // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 22. – P. 4887–4889.
- 269.** Stereoselective Divergent Synthesis of Four Diastereomers of Pachastrissamine (Jaspine B) / Y. Yoshimitsu, S. Inuki, S. Oishi et al. // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75, № 11. – P. 3843–3846.
- 270.** Access to Optically Pure Nitrogen Heterocycles Based on Hydrozirconation of Unsaturated Secondary Amines / M. Ahari, A. Joosten, J.-L. Vasse, J. Szymoniak // *Synthesis*. – 2008. – № 1. – P. 61–68.
- 271.** A Rapid and Efficient Approach to Chiral, Nonracemic Aza Sugars from Nonsugars. A Formal Synthesis of 1,4-Dideoxy-1,4-imino-*d*-lyxitol / A. I. Meyers, C. J. Andres, J. E. Resek et al. // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 61, № 8. – P. 2586–2587.
- 272.** A stereodivergent route to epimeric 2-piperidinylglycines: application to the synthesis of carbocyclic β -lactam derivatives / S. K. Chattopadhyay, K. Sarkar, L. Thander, S. P. Roy // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 35. – P. 6113–6116.
- 273.** Synthetic Approaches to Enantiomerically Pure 8-Azabicyclo[3.2.1]octane Derivatives / G. P. Pollini, S. Benetti, C. D. Risi, V. Zanirato // *Chem. Rev.* – 2006. – Vol. 106, № 6. – P. 2434–2454.
- 274.** Chiral oxazolidinones from α -hydroxy oxazolidines: a new access to 1,2-amino alcohols / C. Agami, F. Amiot, F. Couty et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1998. – Vol. 9, № 22. – P. 3955–3958.
- 275.** Agami A. A Highly Diastereoselective Epoxidation of N-Boc 2-Alkenyloxazolidines: Application in Asymmetric Synthesis / A. Agami, F. Couty, O. Venier // *Synlett*. – 1995. – № 10. – P. 1027–1028.
- 276.** Riesen C. A Tricyclic Dehydrorubanone and New Isomers of the Major Quinidine Metabolite / C. Riesen, H. M. R. Hoffmann // *Chem. Eur. J.* – 1996. – Vol. 2, № 6. – P. 680–684.
- 277.** Flexible and enantioselective access to jaspine B and biologically active chain-modified analogues thereof / Y. Salma, S. Ballereau, C. Maaliki et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – Vol. 8, № 11. – P. 3227–3243.
- 278.** Paleo M. R. Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes Catalyzed by N-(9-Phenylfluoren-9-yl) β -Amino Alcohols / M. R. Paleo, I. Cabeza, F. J. Sardina // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 7. – P. 2108–2113.
- 279.** Шишкина И. Н. Циклизация δ -[(*S*)-1-фенилэтил]-аминоспиртов в формы хиральных 1,3-дизамещенных фталанов / И. Н. Шишкина, А. А. Кузнецова, В. М. Демьянович // *Химия гетероцикл. соед.* – 2004. – № 11. – С. 1726–1727.
- 280.** N-Nitroso-2-aryl-1,3-oxazolidines catalyzed aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines / L. Peng, J. Wang, Z. Lu et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 10. – P. 1586–1588.
- 281.** Enantioselective alkynylation of aromatic and heteroaromatic aldehydes catalyzed by resin-supported oxazolidine–titanium complexes / J. Mao, Z. Bao, J. Guo, S. Ji // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol. 64, № 42. – P. 9901–9905.
- 282.** Synthesis of C_2 -Symmetric 2,20-Bipyridines Derived from 4-Substituted 1,10,10-Trimethyl-3-oxa-5-aza-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decane / S. R. Davies, C. P. Cain, M. T. Glossop et al. // *Synth. Commun.* – 2004. – Vol. 34, № 7. – P. 1191–1197.
- 283.** Spangler K. Y. Asymmetric Copper(I)-Catalyzed Henry Reaction with an Aminoindanol-Derived Bisoxazolidine Ligand / K. Y. Spangler, C. Wolf // *Org. Lett.* – 2009. – Vol. 11, № 20. – P. 4724–4727.
- 284.** Reactivity and Efficient Recycling of a Chiral Pd-BINAP Catalyst for Catalytic Asymmetric Diels-Alder Reaction in Ionic Liquid / Y. Nishiuchi, H. Nakano, Y. Araki et al. // *Heterocycles*. – 2009. – Vol. 77, № 2. – P. 1323–1331.
- 285.** Takahashi K. Reuse of chiral cationic Pd–phosphinooxazolidine catalysts in ionic liquids: highly efficient catalytic asymmetric Diels–Alder reactions / K. Takahashi, H. Nakano, R. Fujita // *Chem. Commun.* – 2007. – № 3. – P. 263–265.
- 286.** Non-enzymatic kinetic resolution of β -amino alcohols using C-12 higher carbon sugar as a chiral auxiliary / J. Zhang, H. Liu, H. Xu, L. Shan // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2008. – Vol. 19, № 4. – P. 512–517.

287. Efficient Desymmetrization of *meso-cis*-1,2-Cyclohexanedimethanol with Differentiation between Diastereotopic and Enantiotopic C–H Bonds by (–)-Sparteine-Mediated Deprotonation / J. Bebbler, H. Ahrens, R. Fröhlich, D. Hoppe // *Chem. Eur. J.* – 1999. – Vol. 5, № 6. – P. 1905–1916.
288. Synthesis and radiosynthesis of [18F]FPhEP, a novel $\alpha_2\beta_2$ -selective, epibatidine-based antagonist for PET imaging of nicotinic acetylcholine receptors / G. Roger, W. Saba, H. Valette et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14, № 11. – P. 3848–3858.
289. Meyers A. I. Chiral Bicyclic Lactams. A New Study on Facial Alkylation / A. I. Meyers, M. A. Seefeld, B. A. Lefker // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 61, № 17. – P. 5712–5713.
290. The P1 N-isopropyl motif bearing hydroxyethylene dipeptide isostere analogues of aliskiren are in vitro potent inhibitors of the human aspartyl protease renin / Y. Yamaguchi, K. Menear, N.-C. Cohen et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, № 16. – P. 4863–4867.
291. Ordóñez M. Stereoselective synthesis of GABOB, carnitine and statine phosphonates analogues / M. Ordóñez, V. L. Galván, S. Lagunas-Rivera // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2010. – Vol. 21, № 2. – P. 129–147.
292. Torregrosa R. Solvent-free direct regioselective ring opening of epoxides with imidazoles / R. Torregrosa, I. M. Pastor, M. Yus // *Tetrahedron.* – 2007. – Vol. 63, № 2. – P. 469–473.
293. Пат. 7265140 США. МПК A61K 31/426, A61K 31/541, C07D 413/02, C07D 417/02. Acyloxymethylcarbamate prodrugs of oxazolidinones / Josyula V. P., Gadwood R. C., Thomasco L. M. et al. – 10/937,187; заявл. 09.09.2004; опубли. 01.12.2005 // *РЖХим.* 08.18-190.133П.
294. Stereoselective total synthesis of (2S,3R)-3-hydroxypipicolinic acid / V. T. Pham, J. E. Joo, Y.-S. Tian et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – Vol. 19, № 3. – P. 318–321.
295. Scott J. D. Synthetic studies on tetrazomine: Stereochemical assignment of the β -hydroxypipicolinic acid / J. D. Scott, T.N. Tippie, R. M. Williams // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, № 22. – P. 3659–3662.
296. Design, synthesis, and bioactivity of putative tubulin ligands with adamantane core / O. N. Zefirova, E. V. Nurieva, H. Lemcke et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 18. – P. 5091–5094.
297. Пат. 177122 Польша. МПК C07D 263/06. Novel derivative of 3-t-butyl-2-phenyloxazolidine, method of obtaining same and thymolol obtaining method / Achmatowicz O., Malinowska I., Gryniewicz G. et al. – PL301840; заявл. 10.01.1994; опубли. 24.07.1995 // *РЖХим.* 00.06-190.127П.
298. Пат. 7126005 США. МПК C07D 263/16, C07D 263/20, C07D 413/02. Process for preparing florfenicol / V. K. Handa, A. K. Gupta, M. Sivakumaran – 10/735,892; заявл. 16.12.2003; опубли. 07.04.2005.
299. Approaches to Combinatorial Synthesis of Heterocycles: A Solid-Phase Synthesis of 1,4-Dihydropyridines / M. F. Gordeev, D. V. Patel, E. M. Gordon // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 61, № 3. – P. 924–928.
300. М. А. Тбихуиж, Т. В. Костюченко // *Тр. Кубан. гос. технол. ун-та.* – 2002. – Т. 13. – С. 120–123.
301. Circumdatin A, B, and C: Three New Benzodiazepine Alkaloids Isolated from a Culture of the Fungus *Aspergillus ochraceus* / L. Rahbæk, J. Breinholt, J. C. Frisvad, C. Christophersen // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64, № 5. – P. 1689–1692.
302. Пат. 6762200 США, МПК A61K 31/422, A61K 31/427, A61K 31/4709, A61K 31/675, C07F 9/653, C07F 9/6539. Оxa(thia)zolidine derivative and anti-inflammatory drug / M. Takagi, K. Ishimitsu, T. Nishibe – 10/240,075; заявл. 27.03.2001; опубли. 23.10.2003 // *РЖХим.* – 05.04-190.163П.
303. Miyaoka K. T. Triazole Antifungals. III. Stereocontrolled Synthesis of an Optically Active Triazolylmethyloxirane Precursors to Antifungal Oxazolidine Derivates / K. T. Miyaoka, T. Tajima, Y. S. Oida // *Chem. Pharm. Bull.* – 1991. – Vol. 39, № 9. – P. 2241–2246.
304. Пат. 7317064 США, МПК C08K 3/40. Phenolic resin systems for fiber reinforced composite manufacture / R. J. Swedo, J. D. Green. – 10/9005564; заявл. 28.07.2004; опубли. 13.01.2005 // *РЖХим.* – 09.04. – 19Т.70П.
305. Synthesis of chiral ligands containing the N-(S)- α -phenylethyl group and their evaluation as activators in the enantioselective addition of Et_2Zn to benzaldehyde / V. M. Mastranzo, E. Santacruz, G. Huelgas et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2006. – Vol. 17, № 11. – P. 1663–1670.

*Vere scire est per causas scire***Раздел 5****1,3-ОКСАЗОЛИНЫ НА ОСНОВЕ 2-АМИНОАЛКОГОЛЕЙ.
ПОЛУЧЕНИЕ, РЕАКЦИИ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ****5.1. ВВЕДЕНИЕ**

Использование 2-аминоалкоголей и их гетероциклических производных как хиральных предшественников в асимметрических синтезах явилось стимулом для бурного развития химии аминоспиртов и их циклических производных. Превращение вицинальных аминоспиртов в оксазолины, циклические аминоэфиры, вызывает особый интерес в течение последних двух десятилетий благодаря применению соединений этой группы в качестве координирующих лигандов, а также для защиты реакционных центров молекул.

Химия оксазолинов тесно связана с природными объектами [1–4]. Оксазолины играют роль строительных блоков в синтезах природных соединений, например, циклических пептидов, аналогов «westiellamide» (**5.1**, R = H, Me, *t*-Bu) [1]. Выделен наряду с другими новый алкалоид окситрифин (**5.2**) и установлена его структура [3]. На основе энантиомерных камфорхинонов получены оксазолин-N-оксиды (**5.3**), обеспечившие прогресс в синтезе обширной группы природных и родственных β -лактонов и β -лактамов [5]. Оксазолины служат основой для создания полимеров, применяемых для изготовления пластмасс, в том числе порошковых лаков с погодоустойчивой лаковой пленкой [6].

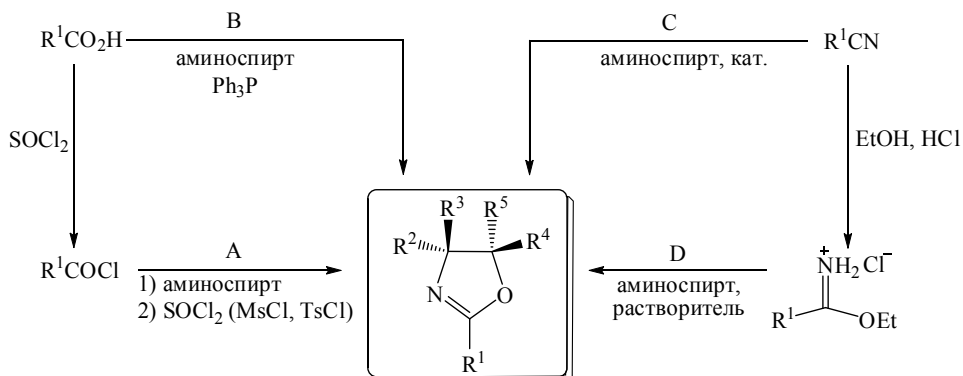


Принципиальные вопросы химии оксазолинов отражены в ранних [7–10] и более поздних обзорных работах [11–14], отдельные существенные моменты – в обзорах более общего характера [15–27]. Нами опубликована обзорная работа, в которой отражены методы получения оксазолинов исходя из эпоксидных соединений и азиридинов [28].

Настоящий обзор является частью исследования по химии вицинальных аминоалкоголей и их производных, он включает разделы по методам получения оксазолинов на основе аминоспиртов и их предшественников – эпоксидных соединений, содержит данные о путях использования оксазолинов различных групп, а также основных направлениях их химических превращений.

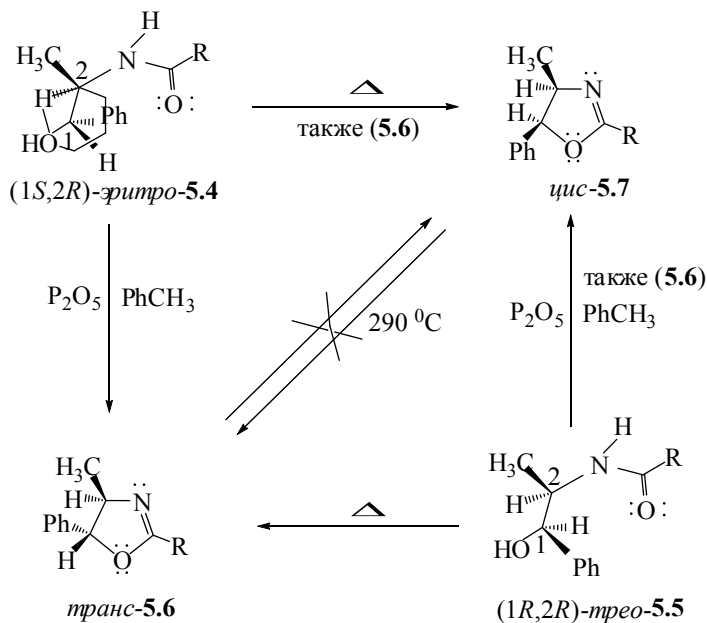
5.2. ПОЛУЧЕНИЕ ОКСАЗОЛИНОВ НА ОСНОВЕ ВИЦИНАЛЬНЫХ АМИНОСПИРТОВ

Основные пути превращения аминспиртов в оксазолины отражены на приведенной ниже схеме [29]:



5.2.1. Взаимодействие аминспиртов с ацилгалогенидами и их аналогами

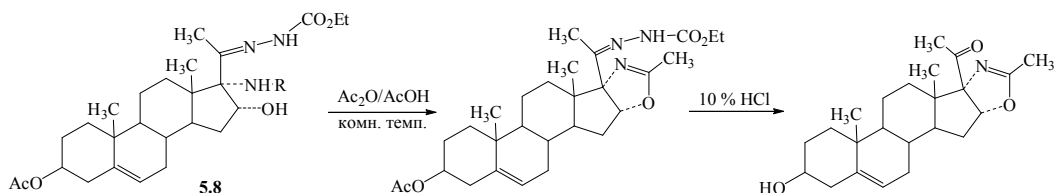
В соответствии с приведенной схемой наиболее известным методом (путь А) представляется циклизация N-ацильных производных 2-аминоалкоголей. Дегидратация гидроксиамидов протекает обычно с участием таких агентов как SOCl_2 , MsCl , TsCl , H_2SO_4 , P_2O_5 . В работе [30] она изучена на примере двух диастереоизомерных ацилированных аминспиртов – норэфедрина (*эритро*-5.4) и норпсевдоэфедрина (*трео*-5.5), в которых $\text{R} = \text{Ph}$, $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{CH}=\text{CHPh}$. Ниже приведена схема образования оксазолинов на основе амидов (5.4, 5.5):



Показано, что реакция амида (5.4) с P_2O_5 при кипячении в толуоле приводит к *транс*-оксазолину (5.6), в тех же условиях соединение (5.5) превращается в *цис*-оксазолин (5.7). Напротив, термическая циклизация (290°C , 2 мин.) амидов (5.4,

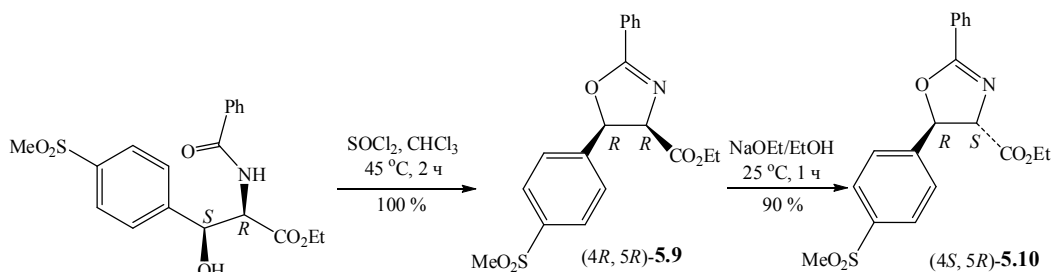
5.5) протекает с образованием соответственно оксазолинов (5.7, 5.6). В спектрах ЯМР ^1H *транс*- и *цис*-оксазолинов (5.6, 5.7, $\text{R} = \text{Ph}$) имеются сигналы в области 5.08 и 5.78 м.д., $^3J_{4,5}$ составляют 8.3 и 10.0 Гц соответственно [30]. Полученные результаты свидетельствуют о различном стереохимическом течении химических и термических превращений. Механизм химической дегидратации ацилированных аминокспиртов включает внутримолекулярное $\text{S}_{\text{N}}2$ -замещение в результате атаки атома кислорода карбонильной группы по атому C^1 , сопровождающейся уходом трансформированной гидроксильной (фосфатной) группы и инверсией конфигурации реакционного центра. Механизм термического превращения включает первоначальную атаку гидроксильной группы по углеродному атому карбонильной группы с последующим элиминированием молекулы воды и образованием оксазолина; в этой реакции наблюдается сохранение конфигурации C^1 -атома, несущего гидроксильную группу [30].

В последние десятилетия активно разрабатывают методики превращения аминокспиртов в оксазолины, минуя стадию выделения ацильных производных [31–33]. Такой метод использован, в частности, при замыкании оксазолиновых фрагментов аминокспиртов (5.8, $\text{R} = \text{H}$, CH_3 , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) в ряду кортикостероидов, с предварительной защитой карбонильной группы [34].

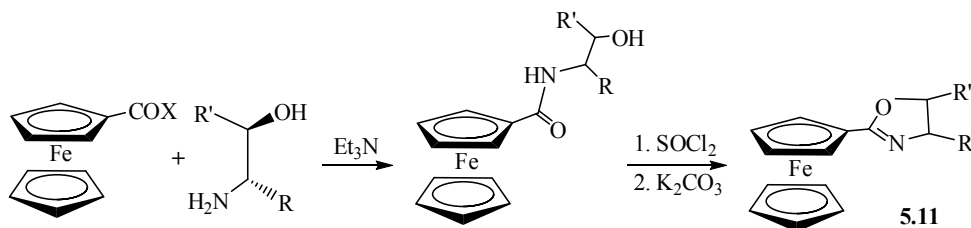


В работе [35] приведены результаты подобных взаимодействий 1,2- и 1,3-аминокспиртов с октадекановой кислотой, приводящих при 220–240 °C к продуктам бис-ацилирования обоих нуклеофильных центров (амино- и гидроксильной групп). Среди реагентов, активирующих уходящую группу, наиболее подходящим представляется тионилхлорид [13; 25; 36].

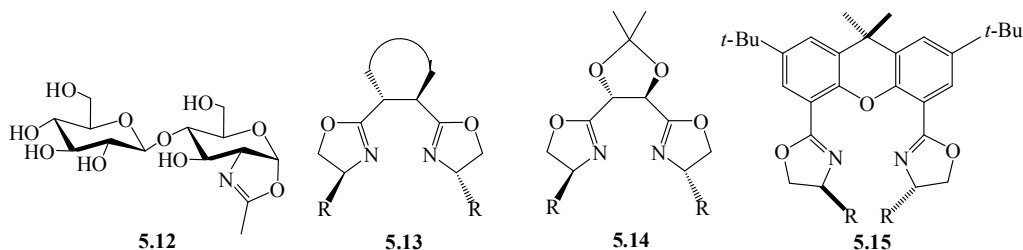
В синтезе тиамфеникола и флорфеникола, антибактериальных агентов, активных по отношению к большому числу грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, в качестве оптически активных предшественников получены стереоизомерные оксазолины (5.9, 5.10) [36]:



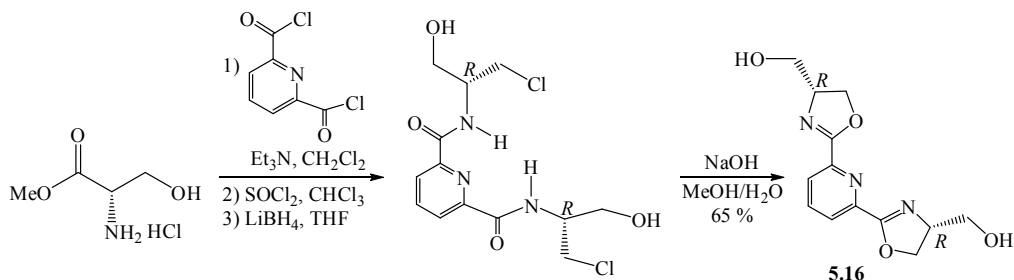
В [25] описано получение оксазолинилферроценов (5.11, $\text{X} = \text{Cl}$, OC_6F_5):



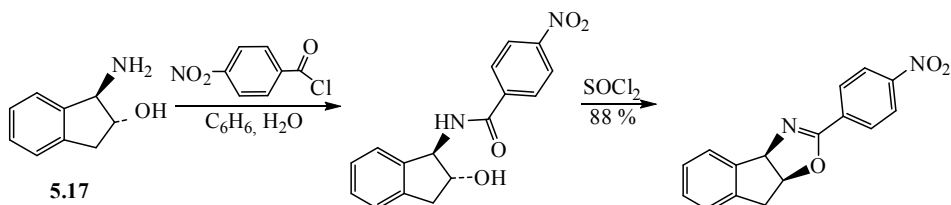
Проведен синтез N-гликановых оксазолинов (**5.12**) [37] и разнообразных лигандов (**5.13–5.15**) [38; 39].



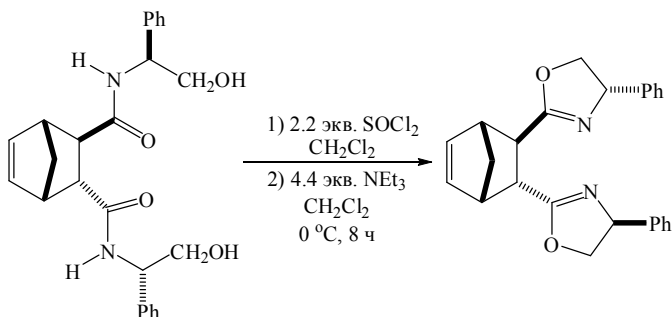
В соответствии с приведенной схемой на основе *L*-серина получен C_2 -симметричный 2,6-бис(оксазолил)пиридин (**5.16**) – высококачественный водорастворимый лиганд [17; 40].



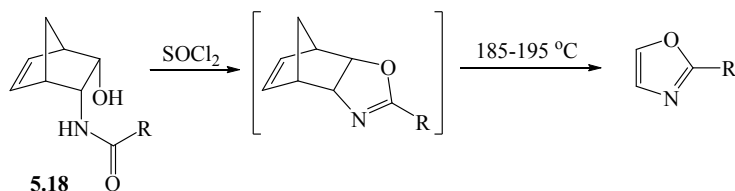
В [24] описаны оксазолины на основе 1-аминоиндан-2-ола (**5.17**).



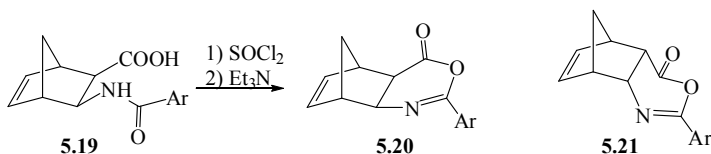
В работах [41–43] изучены оксазолины с каркасными фрагментами.



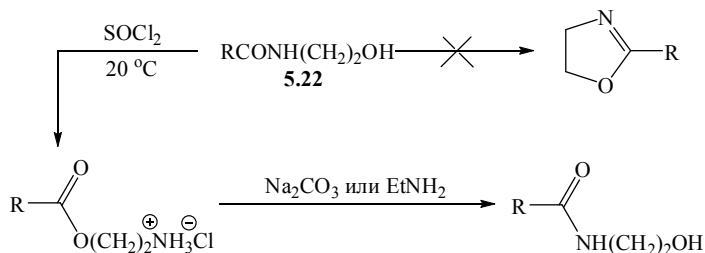
N-Ацильные производные аминоспиртов (**5.18**, R = H, Me, Et, Bu, Ph) под действием хлорокиси фосфора или хлористого тионила превращаются в оксазолины с невысоким выходом, термолит последних приводит к ретродиеновому распаду аддуктов [42].



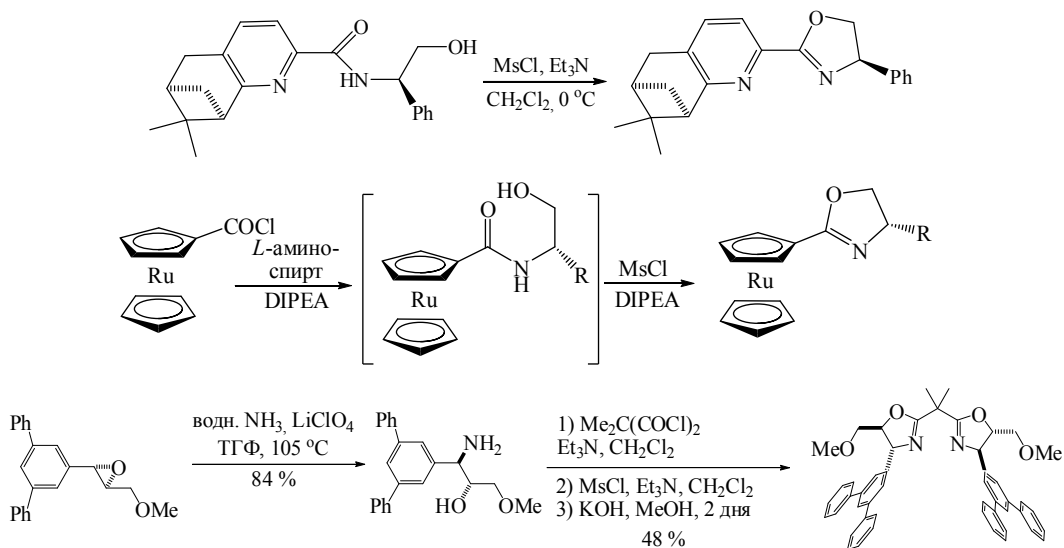
Присутствие карбоксильной группы вместо гидроксильной в соединении (**5.19**) позволило в аналогичных условиях синтезировать группу конденсированных с норборненовым каркасом стереоизомерных 1,3-оксазин-4-онов (**5.20**, **5.21**) [43].



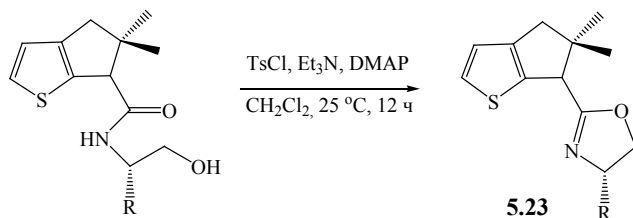
Весьма показательна обнаруженная авторами [35] перегруппировка ацильных производных аминокспиртов (**5.22**) под действием тионилхлорида:

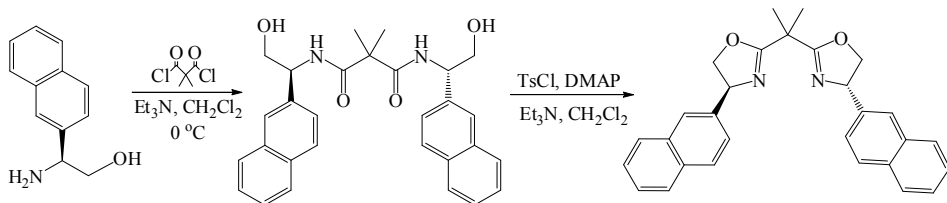


В роли дегидратирующего реагента, активирующего уходящую группу, часто используют мезилхлорид [44–46]. Получены тиааналоги оксазолинов [47].

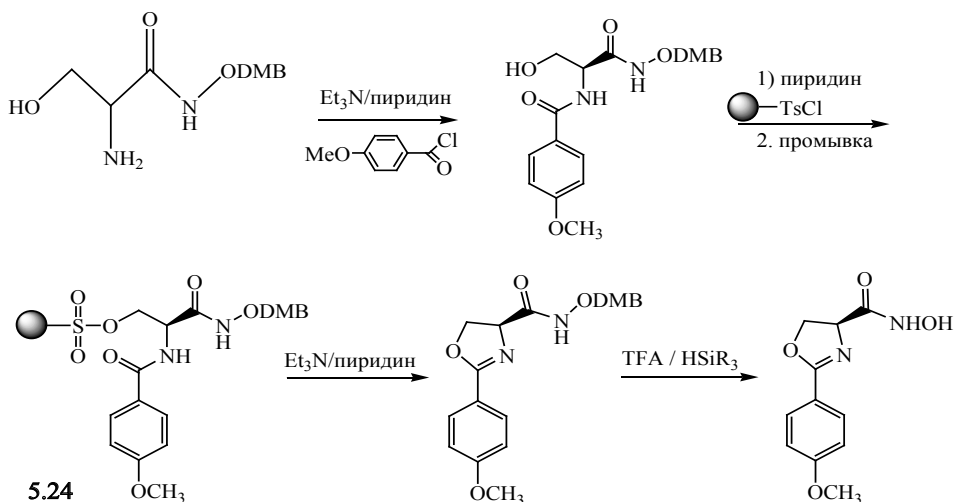


Высококачественным циклообразующим агентом является тозилхлорид в присутствии 4-(диметиламино)пиридина (DMAP) [48–50]. Оксазолины (**5.23**, R = *i*-Pr, Bn) получены с выходом 75–85 % [49].

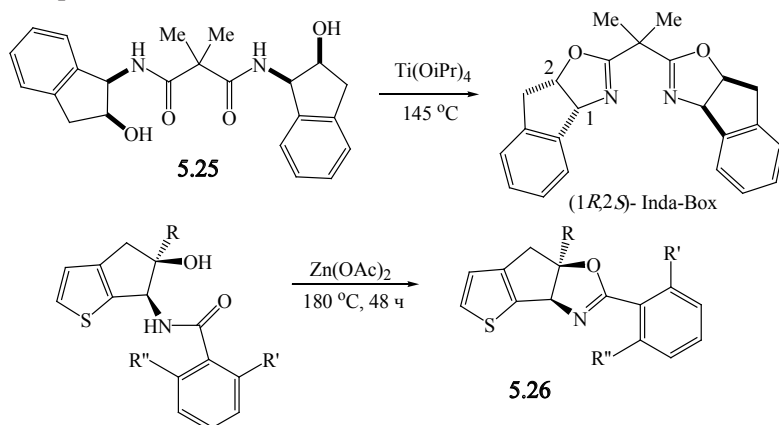




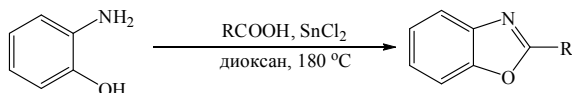
М. Пиррунг с сотрудниками разработали высокопроизводительный метод синтеза, включающий «захват и высвобождение» оксазолиновых гидроксаматов [51]. В синтезе использована тозилхлоридная смола, способствующая эффективной гетероциклизации замещенного аминокспирта (**5.24**, DMB = 2,4-диметоксибензил).



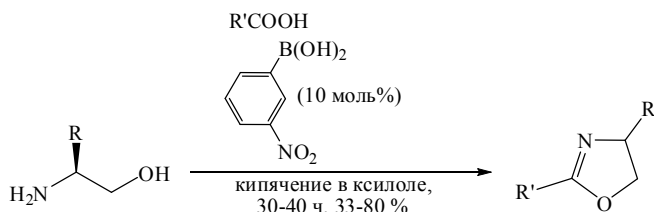
В отдельных случаях циклодегидратация аминокспиртов и их ацильных производных происходит с участием кислот Льюиса и других реагентов [52–54]. Циклизация диметилмалониламида (**5.25**) неудачна при участии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ и Bu_2SnCl_2 , но успешно проходит в приведенных условиях [52], а образование оксазолина (**5.26**, $\text{R} = \text{H}$, Me) – с помощью ацетата цинка. В обоих случаях необходимо нагревание реакционной среды.



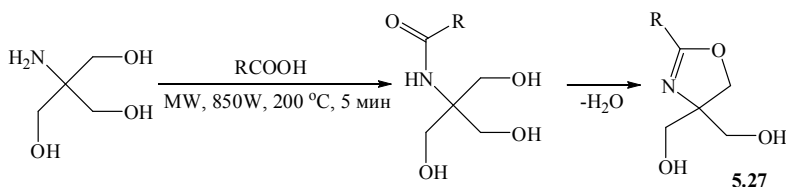
Бензоксазолы получены взаимодействием *o*-аминофенола с бензойной, *n*-хлорбензойной, фуран- и тиофенкарбоновыми кислотами в присутствии хлоридов олова [32]. Активность хлоридов сурьмы, висмута, лантана, железа оказалась недостаточной.



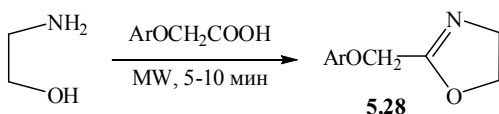
В работе [31] описана тандемная реакция конденсации-циклодегидратации, протекающая в смеси аминокспиртов (аминотиолов) и карбоновых кислот в присутствии 3-нитрофенилборной кислоты $[3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{B(OH)}_2]$ при кипячении в ксилоле. В опытах использованы бензойная, *n*-трет-бутилбензойная, 3,5-динитробензойная, циклогексанкарбоновая и ряд природных кислот.



Значительную продолжительность взаимодействия аминокспиртов с кислотами преодолевают в последние годы с использованием микроволнового излучения [16; 55–57]. Действительно, соединения (**5.27**, R = Ph, гептадеценил, 2-фурил) в обычных условиях получают в течение 15–16 ч.



Биологически активные оксазолины (**5.28**), обладающие противовоспалительным действием, описаны в работе [57]:



Нагревание и микроволновое воздействие способствовало успешному синтезу 2-замещенных оксазоло[4,5-*b*]пиридинов (**5.29**). Наряду с кислотой (**5.30**) испытаны с положительным результатом бензойная, 3- и 4-хлорбензойные, 4-цианобензойная, циклогексанкарбоновая кислота и с меньшим успехом уксусная кислота [58] (табл. 5.1).

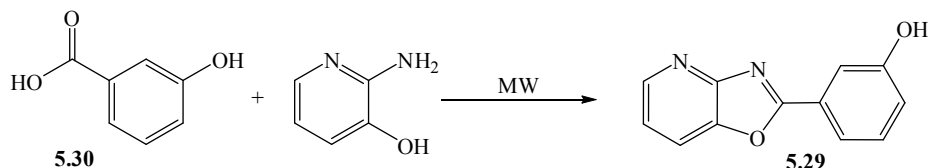


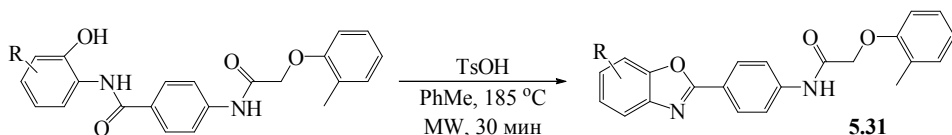
Таблица 5.1

№	Растворитель	Температура и мощность	Другие реагенты	Время, (мин)	Выход, %
1	<i>m</i> -Ксилол	200 °C/300 W	H ₃ BO ₃ , Na ₂ SO ₄	15	25
2	Толуол	160 °C/150 W и 300 W	H ₃ BO ₃ , Na ₂ SO ₄	2×15	0
3	—	200 °C/150 W	H ₃ BO ₃ , Na ₂ SO ₄	15	13
4	—	200 °C/300 W	—	15	67

Окончание табл. 5.1

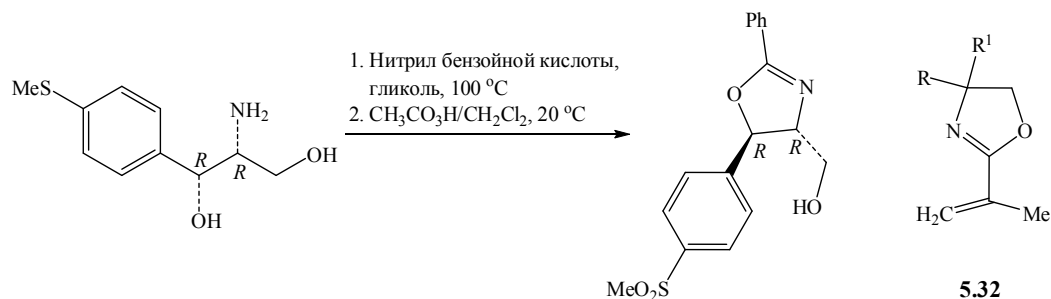
№	Растворитель	Температура и мощность	Другие реагенты	Время, (мин)	Выход, %
5	—	200 °C/200 W	—	15	40
6	—	250 °C/300 W	—	1	69
7	—	250 °C/300 W	—	2	77
8	—	250 °C/300 W	—	10	12

В работе [59] подтвержден ценный вклад микроволнового воздействия в реакции не только аминоспиртов, но также их ацильных производных, в образование арилбензоксазолов (**5.31**, R = Me, COOMe, COOH, F, Cl, Br, NO₂ и т. д.).

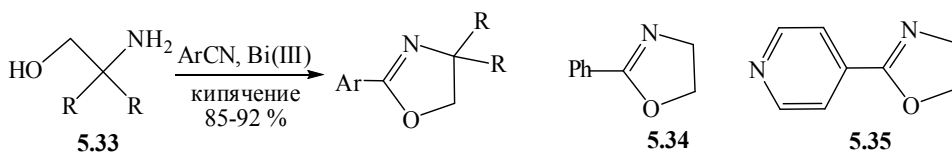


5.2.2. Взаимодействие аминоспиртов с нитрилами

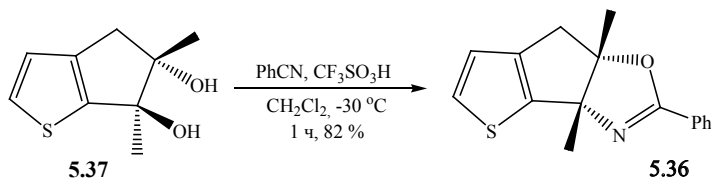
Следующее направление получения оксазолинов (путь С) связано с использованием нитрилов [36; 60], этим методом получают также имидазолины [61]. Оксазолины (**5.32**) получены взаимодействием аминоспиртов с метакрилонитрилом при 90–150 °C в присутствии катализаторов (H₂SO₄, CuSO₄, ZnCl₂, LiCl, Cu(OAc)₂, Zn(OAc)₂, Cd(OAc)₂·2H₂O) в отсутствие растворителя. Соединения (**5.32**) применяют в качестве мономеров при получении клеев, затвердевающих в присутствии свободных радикалов [62].



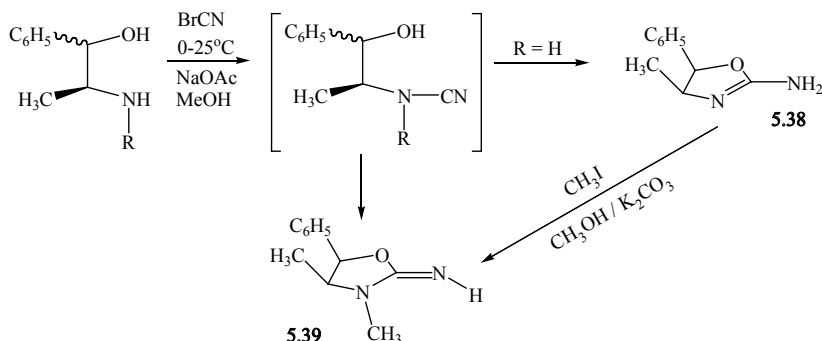
В [63] описано взаимодействие обширной группы замещенных бензонитрилов с аминоспиртами (**5.33**, R = H, Me) в присутствии солей висмута (Bi(TFA)₃, Bi(OTf)₃, Bi(OCIO₄)₄·xH₂O). В работе получены принципиально важные результаты, свидетельствующие о хемоселективном превращении ароматических нитрилов в смесях с неароматическими, а именно бензонитрила в присутствии *n*-BuCN и 4-цианопиридина в смеси с цианогексаном, в оксазолины (**5.34**, **5.35**) с выходами 80–94 %.



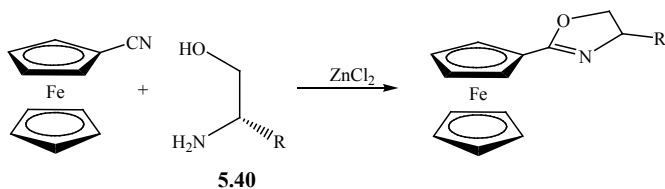
Неожиданно оксазолин (**5.36**) был получен действием бензонитрила на *транс*-диол (**5.37**) [53; 64]:



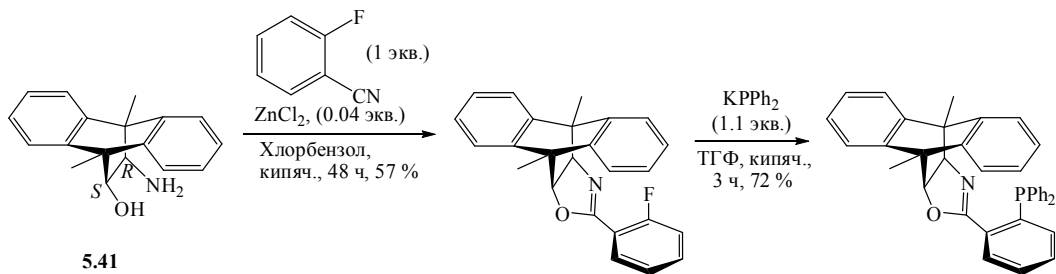
Для синтеза 2-аминооксазолина (**5.38**, 4-метиламинорекса), 3,4-диметиламино-рекса (**5.39**), обладающих свойствами стимулятора деятельности ЦНС, использована следующая схема [65]:



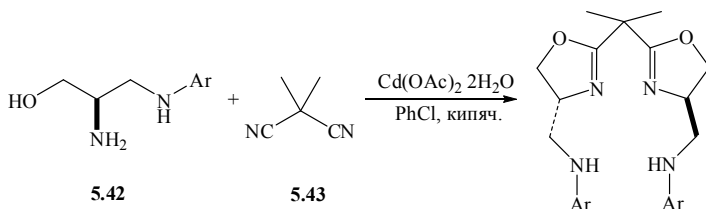
В обзоре [25], посвященном синтезу хиральных ферроценилсодержащих лигандов, имеются сведения о взаимодействии аминокспиртов (**5.40**) с цианоферроценом.



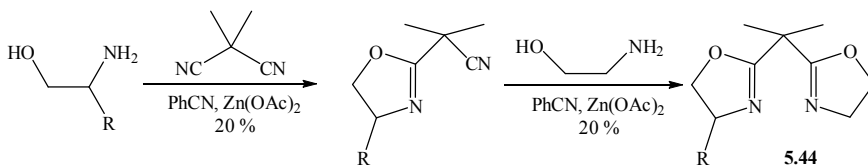
В 2005 г. получена группа стерически загруженных конформационно ригидных производных полициклических аминокспиртов (**5.41**), успешно играющих роль хиральных лигандов в реакциях асимметрического диенового синтеза цикlopентадиена с 3-акрилоил-2-оксазолидинонами [66].



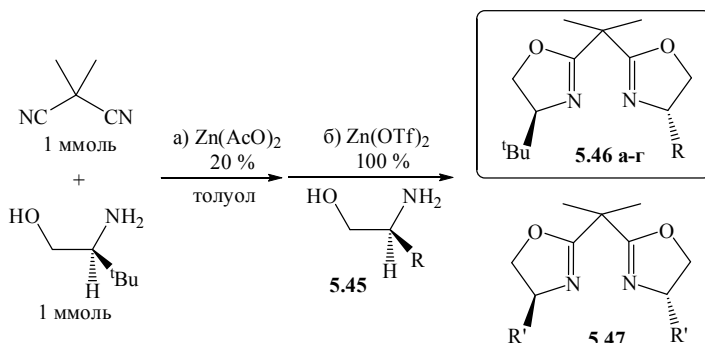
В присутствии ацетата кадмия бис(амино)алкоголи (**5.42**, Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄, 3-CF₃C₆H₄) реагируют с диметилмалонитрилом (**5.43**) с образованием бис(оксазолинов) [67; 68].



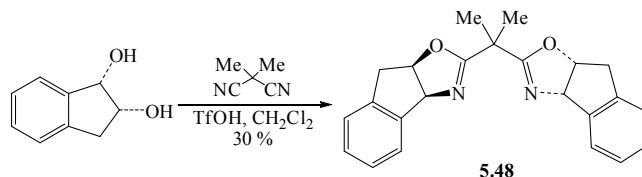
Синтез несимметричного бис-оксазолина (**5.44**) основан на сепаратном конструировании каждого оксазолинового цикла [68].



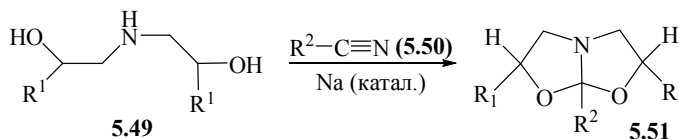
Авторы использовали также методологию *one-pot* процесса, добавив к продукту, полученному в первой стадии, новый аминокс-алкоголь (**5.45**, R = Ph, Bn, Me; R' = *t*-Bu или R) и новую порцию катализатора. Анализ спектров ЯМР показал присутствие в продуктах реакций соединений (**5.46 а–г**, 50–76 %), а также позволил установить соотношение продуктов (**5.46 а–г** : **5.47**) от 2.3 до 15 [68].



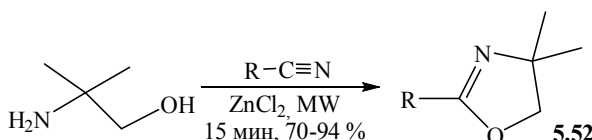
На основе оптически активного 1*S*,2*R*-индандиола получен оксазолин (**5.48**) [24].



Взаимодействием аминодиола (**5.49**) с нитрилами (**5.50**, R² = H, CH₃) получены 4,6-диокса-1-азабикло[3.3.0]октаны (**5.51**) [69].

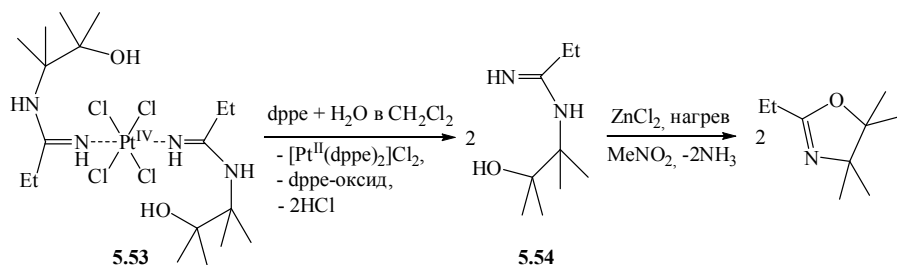


Имеются сведения об успешном использовании микроволнового излучения при получении оксазолинов (**5.52**, R = Ph, 4-BrC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-Me₂NC₆H₄, 2-CNC₆H₄ и др.) [70].



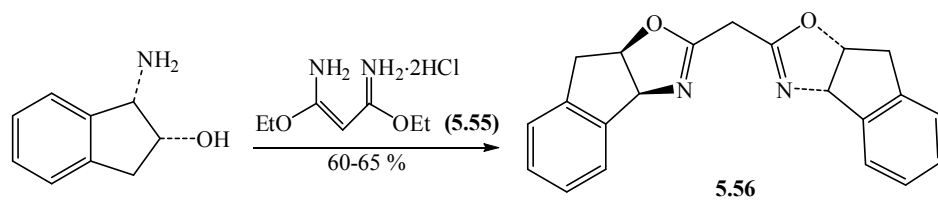
В [71] описано образование цикла в подобной реакции с участием Pt(IV) и последующим превращением комплекса (**5.53**) в оксазолин в условиях катализа Zn(II).

Амидины (5.54), полученные в результате опосредованного четырёхвалентной платиной сочетания нитрилов с аминспиртами, гетероциклизуются в присутствии 1,2-бис(дифенилфосфино)этина (dppe).

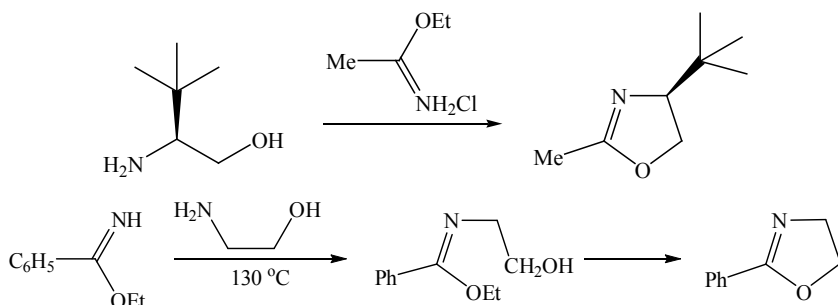


5.2.3. Взаимодействие с иминоэфирами и родственными соединениями

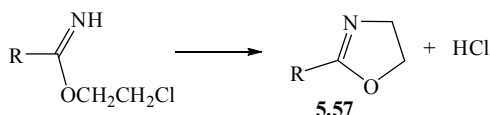
К числу тривиальных подходов к оксазолинам относится взаимодействие амоноалкоголей с иминоэфирами [13; 26; 72; 73]. Эти реагенты родственны нитрилам, соединение (5.55) получают взаимодействием малонитрила с безводным хлороводородом в этаноле. Конденсацией соли имидата с оптически активным аминоалкоголем получен бис-оксазолин (5.56) [24; 52].



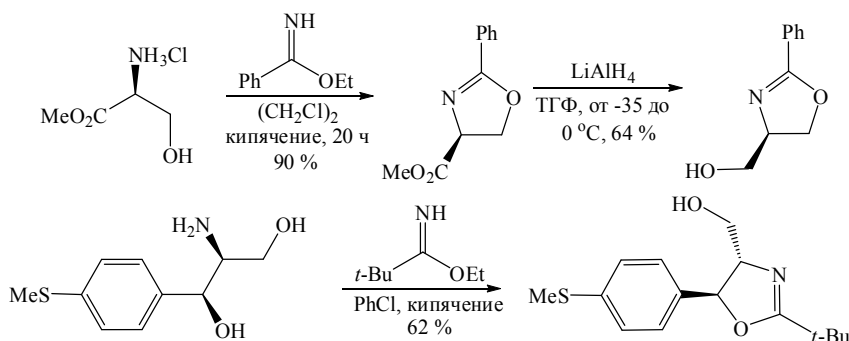
Полагают, что аммиак в этой и подобных реакциях выделяется до отщепления этанола [9].



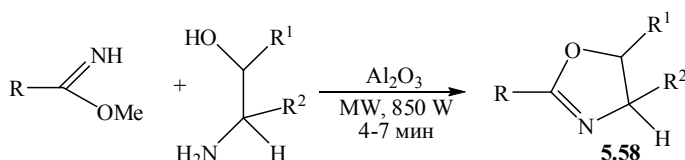
В обзоре [26] и ряде работ отмечено, что температура и продолжительность реакции определяются в первую очередь природой радикала в кислотной части исходного иминоэфира. Реагенты с электронодонорными группами взаимодействуют с аминспиртами при кипячении в этаноле в течение 10–12 ч; присутствие электроноакцепторных групп сокращает продолжительность реакции до 1,5–2 ч. Образование 2-фенилоксазолина из бензимино-β-хлорэтилового эфира происходит самопроизвольно или при взаимодействии с водным раствором карбоната натрия; аналогично можно получить также 2-метилоксазолин, однако выходы гетероциклов (5.57, R = Ph, Me) во всех случаях низкие [9].



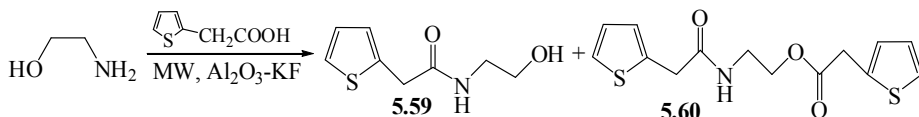
В последние годы в подобных реакциях используют в качестве растворителей дихлорэтан или хлорбензол [60]:



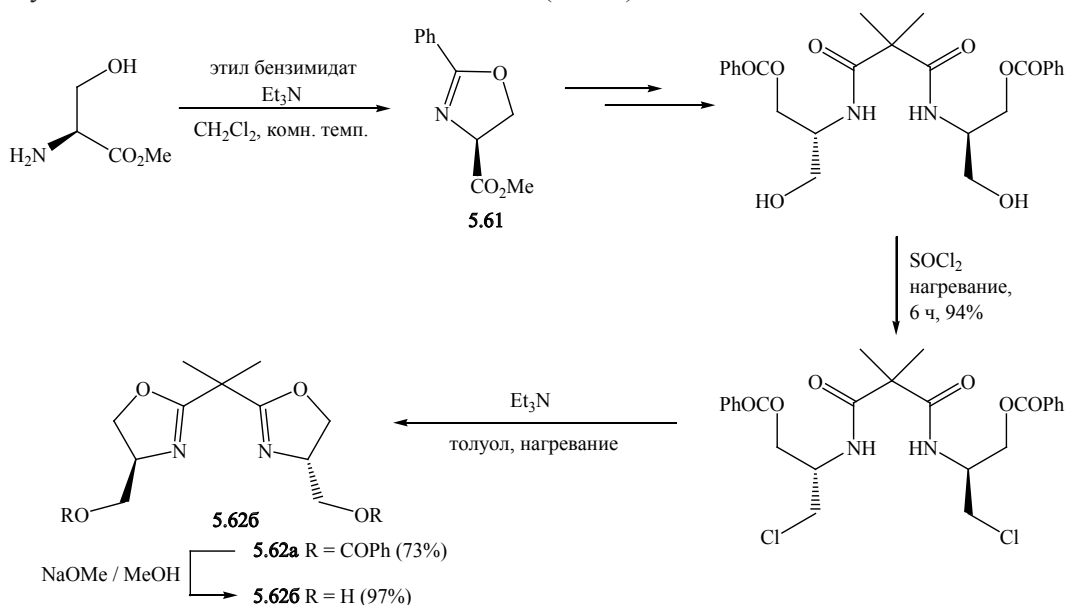
Описаны синтезы оксазолинов (**5.58**, R = Ph, , R¹ = H, Ph, R² = H, Me, Et, Ph) в условиях микроволнового облучения с использованием двух методик [74].



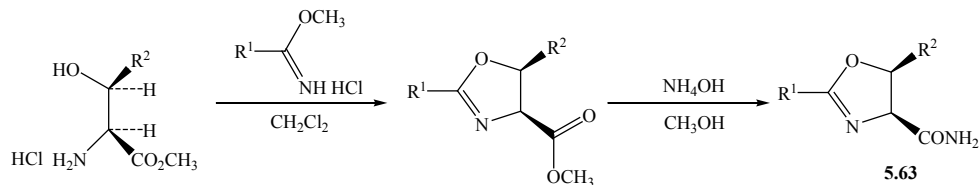
Альтернативная методика описывает превращение гидрохлорида иминоэфира в присутствии фторида калия, закрепленного на окиси алюминия. Известно, что использование вместо иминоэфиров тиофенилуксунной кислоты и обеих упомянутых методик приводит к образованию нециклизованных продуктов (**5.59**, **5.60**) [74].



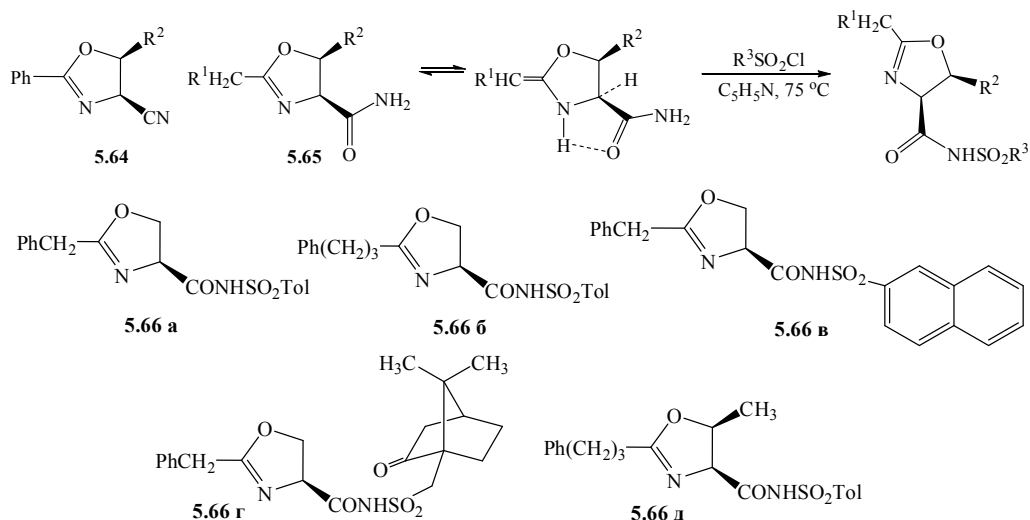
Взаимодействием этилбензимидаата с метиловым эфиром *L*-серина в присутствии триэтиламина с последующим превращением 2-фенилоксазолина (**5.61**) получен ценный бис-оксазолиновый лиганд (**5.62 б**).



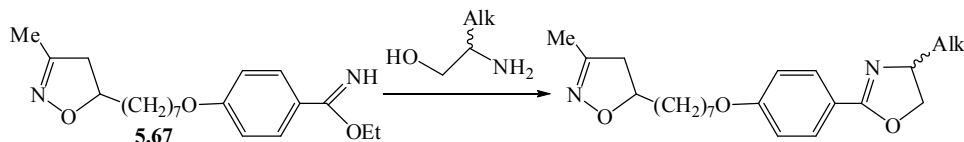
Оптически активные 2-алкил-2-оксазолин-4-карбоксамиды (**5.63**) ($R^1 = \text{Ph}$, CH_2Ph , $(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, CH_3) получены при взаимодействии гидрохлоридов иминоэфиров с гидрохлоридами энантимерно однородных метиловых эфиров α -аминокислот в дихлорэтane в присутствии триэтиламина в качестве основания с последующим превращением карбометоксигруппы в карбоксамидную [75].



В работе описано взаимодействие амидов (**5.63**) с сульфохлоридами различных рядов, направление которого зависит от структуры субстрата. Фенилсодержащий оксазолин был превращен таким образом в нитрил (**5.64**), а соединения (**5.65**) с прилегающими к гетероциклу метиленовой или метиленовыми группами – в потенциально биологически активные соединения (**5.66 а–д**), обладающие оптической активностью [75].

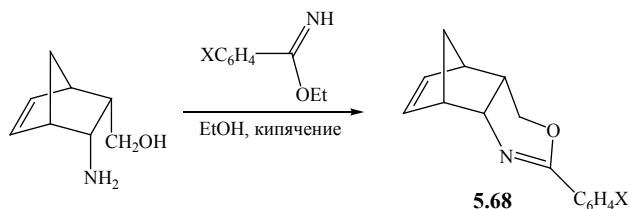


С целью поиска новых эффективных противовирусных препаратов-аналогов «диоксарила» – ингибитора вируса HPV-14, получены продукты конденсации гидрохлорида иминоэфира (**5.67**) с оптически активными аминспиртами [26; 76]. В [26] приведены многочисленные примеры получения бензоксазолов упомянутым методом.



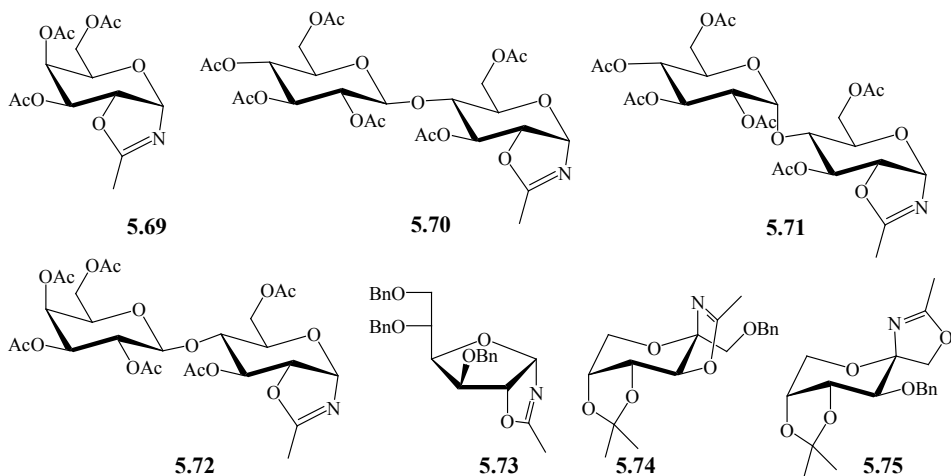
Имеются данные об участии алициклических аминспиртов [9; 77; 78]. Бензиминоэтиловый эфир образует оксазолины при взаимодействии как с *цис*-, так и *транс*-2-аминоциклогексанолом; в ряду цикlopentана только *цис*-аминспирт дает оксазолин [9].

Стайер и сотр. [77; 78] описали получение гетероциклической системы (**5.68**) на основе 2-амино-3-гидроксиметилбицикло[2.2.1]гепт-5-енов и ароматических иминоэфиров; получены также насыщенные аналоги соединений.

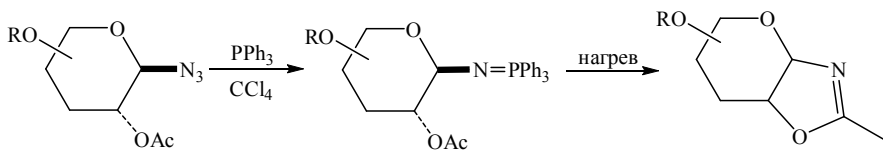


5.2.4. Синтезы с участием фосфор-, серо- и фторсодержащих реагентов

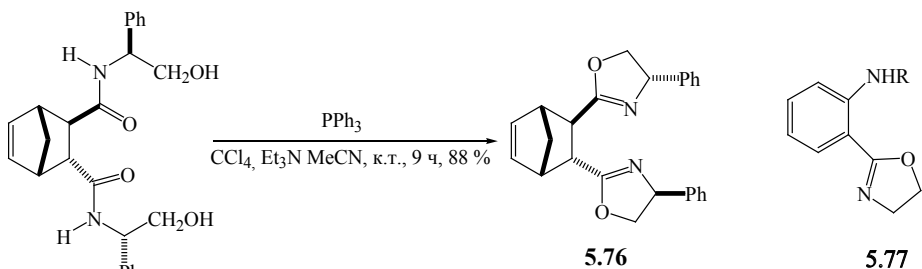
В работе [79] описан обширный ряд глюкооксазолинов, включающий соединения (**5.69–5.75**).

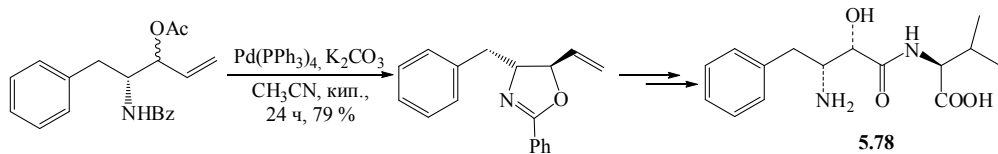


Для их синтеза наряду с другими использовано взаимодействие азидацетатов с трифенилфосфином:

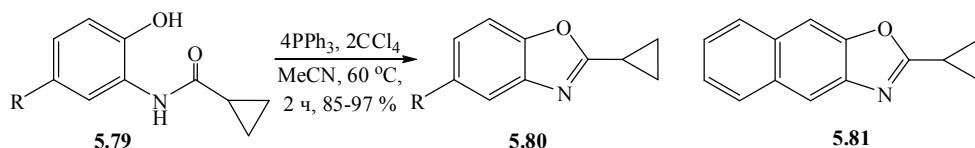


В [41; 80] подобными методами получены бис-оксазолиновый лиганд (**5.76**) и ценные синтоны (**5.77**, $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$, Ph , $\text{H}_2\text{C}-\text{N}(\text{CH}_2)_4-\text{O}$), а также (-)-бестатин (**5.78**) – ингибитор аминопептидазы, обладающий иммуностимулирующей и цитотоксической активностью [81].

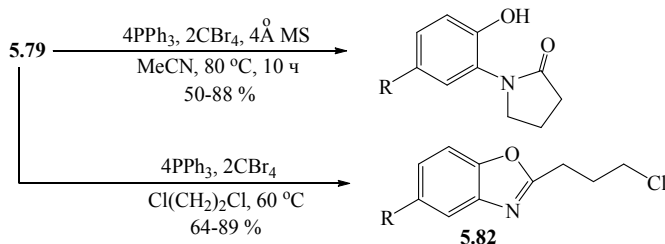




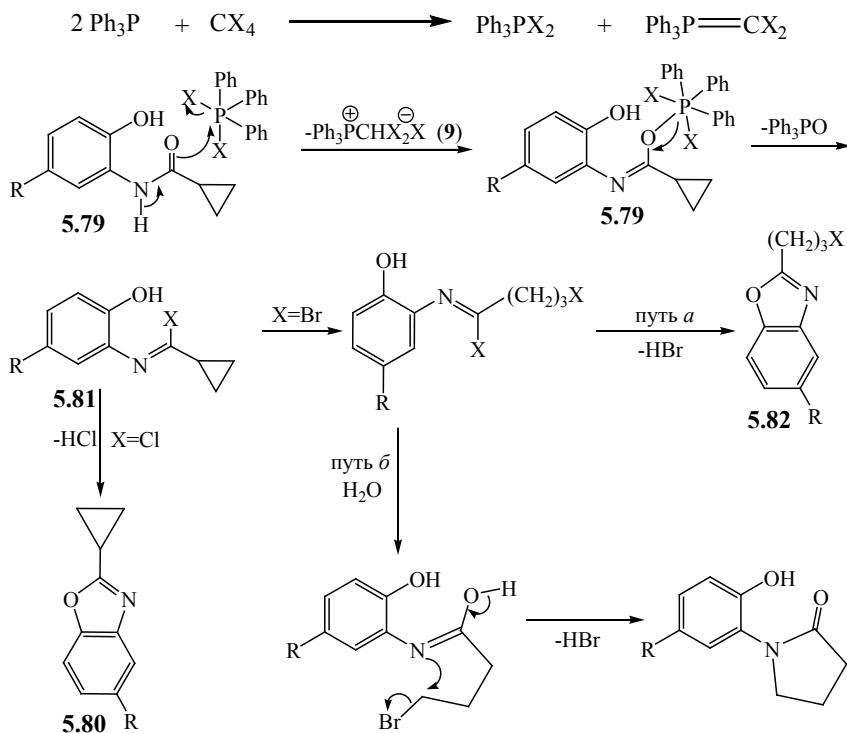
Аналогичные методики успешно проявили себя в работах [33; 82]. В [83] описана внутримолекулярная дегидратация соединений (**5.79**, R = H, Me, OMe, Cl, F) и синтез бензоксазолов (**5.80**, **5.81**).



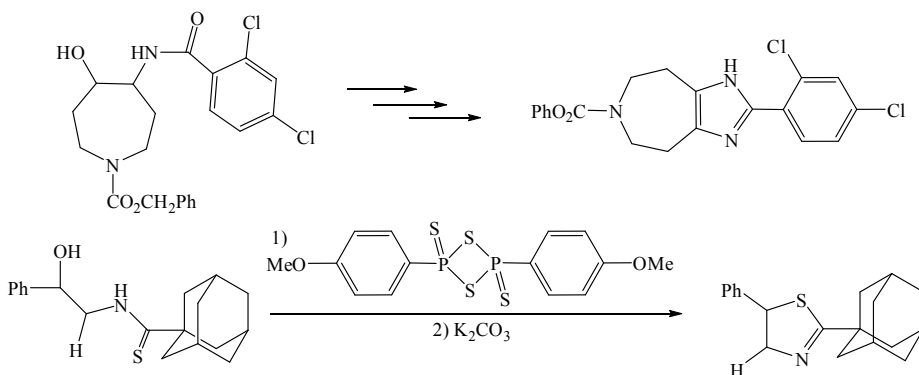
Показательно, что замена тетрахлорида углерода на бромсодержащий аналог драматически изменяет направление реакции:



Замена ацетонитрила на дихлорэтан привела к получению соединений (**5.82**) со следами (**5.80**). Ниже приведен предполагаемый механизм реакции [83].



На основе ацильных производных аминспиртов получены имидазолы [84], а на основе N-тиоаминоалкоголей и реагента Ловессона – 1,3-тиазолины [85].



В работе [86] проведена оптимизация условий синтеза бензоксазолов (**5.83**) и их предшественников (**5.84**), которая продемонстрировала решающий вклад повышения температуры и микроволнового воздействия на направление реакции (табл. 5.2).

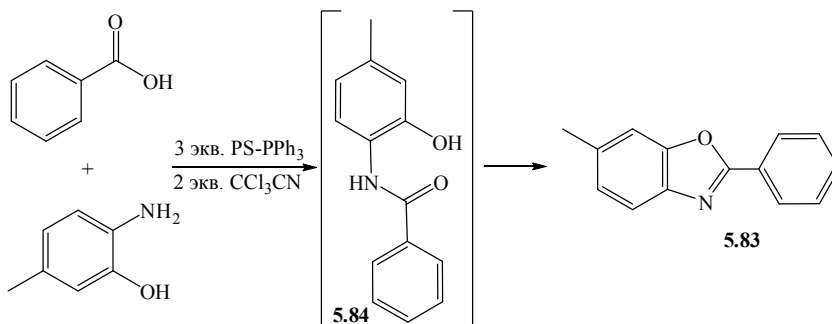
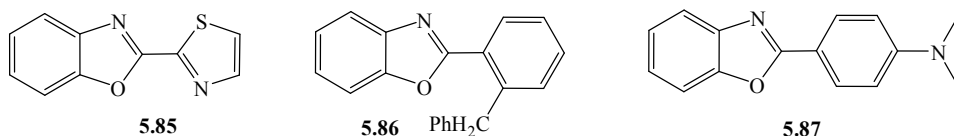


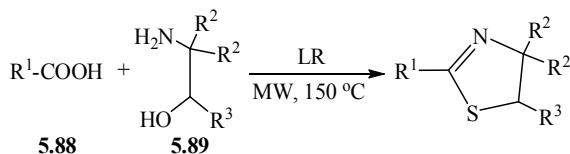
Таблица 5.2

№	Условия реакции	5.84 (%)	5.83 (%)
1	CH ₂ Cl ₂ , комн. темп., > 20 ч	90	–
2	CH ₃ CN, комн. темп., > 20 ч	55	–
3	CH ₃ CN, 75 °C, > 14 ч	15	80
4	MW, CH ₃ CN, 140 °C, 15 мин	–	70
5	MW, CH ₃ CN, 150 °C, 10 мин	–	80
6	MW, CH ₃ CN, 150 °C, 15 мин	–	97

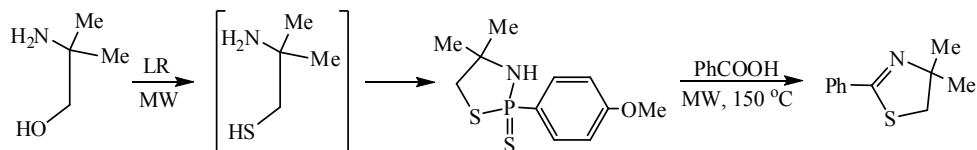
Под действием микроволн синтезированы большие группы бензоксазолов (**5.85–5.87** и др.) [86] и бензимидазолов [87].



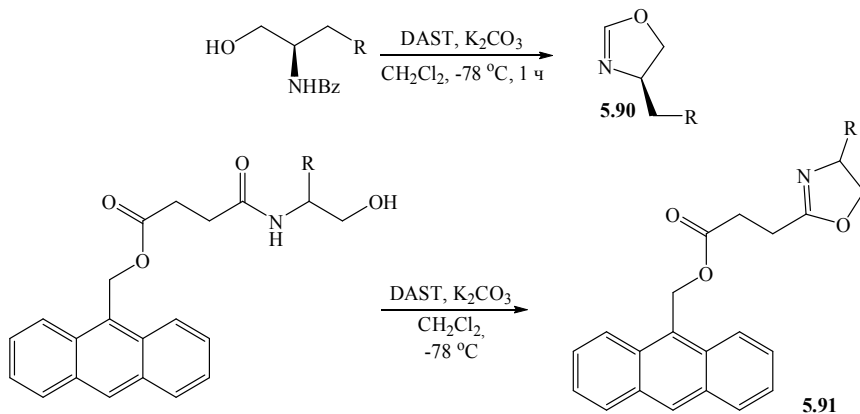
Взаимодействие карбоновых кислот (**5.88**, R = Ph, 3-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2-нафтил, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 3-пиридил, 2-тиенил, 2-фурил, Bn, CH₃(CH₂)₅, HOOC(CH₂)₇) с аминспиртами (**5.89**, R², R³ = H, CH₃, Ph) в присутствии реагента Лавессона (LR) привело к получению 2-тиазолинов. Аналогичные продукты получены взаимодействием кислот с 2-амино-1-фенилэтанолом [88]. В работе [89] описан синтез бензотиазолов.



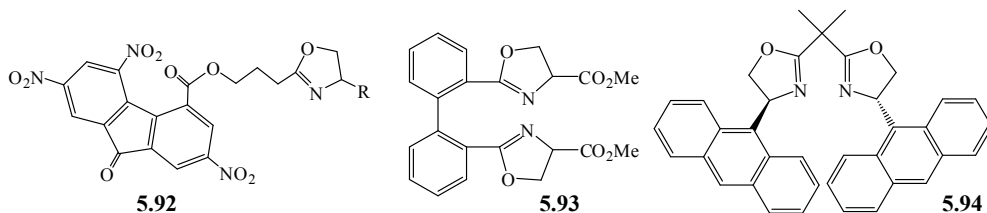
Ниже приведена схема реакции:



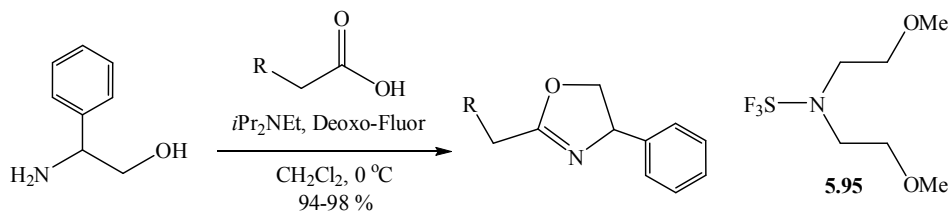
Достаточно новым вкладом в область синтеза оксазолинов является использование в качестве дегидратирующих фторсодержащих реагентов – диэтиламиносератрифторида (DAST) и бис(2-метоксиэтил) аминосератрифторида (Deохо-Fluor реагент) [23; 50; 90–92], оксазолины (**5.90**, R = PhNH, N-морфолил) получены превращением замещенных по атому азота аминспиртов под действием DAST [67]. Соединения (**5.91**, R = *i*-Pr, Ph, *t*-Bu) получены с выходом до 80–90 % [92].



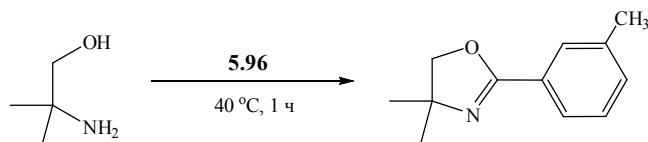
В аналогичных условиях получены соединения (**5.92**, R = *i*-Pr, Ph, *t*-Bu) и (**5.93**, **5.94**) [50; 91; 92]:



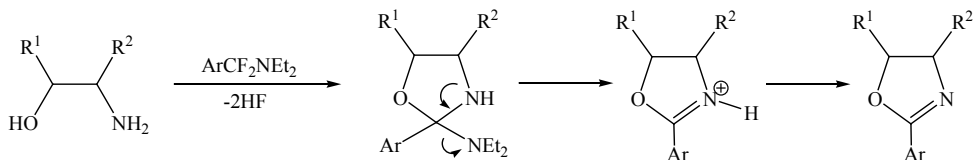
Аминспирты различной структуры реагируют с кислотами (бензойной, *n*-нитробензойной, пальмитиновой, эландиновой) в присутствии Deохо-Fluor реагента (**5.95**) в мягких условиях с высоким выходом [93].



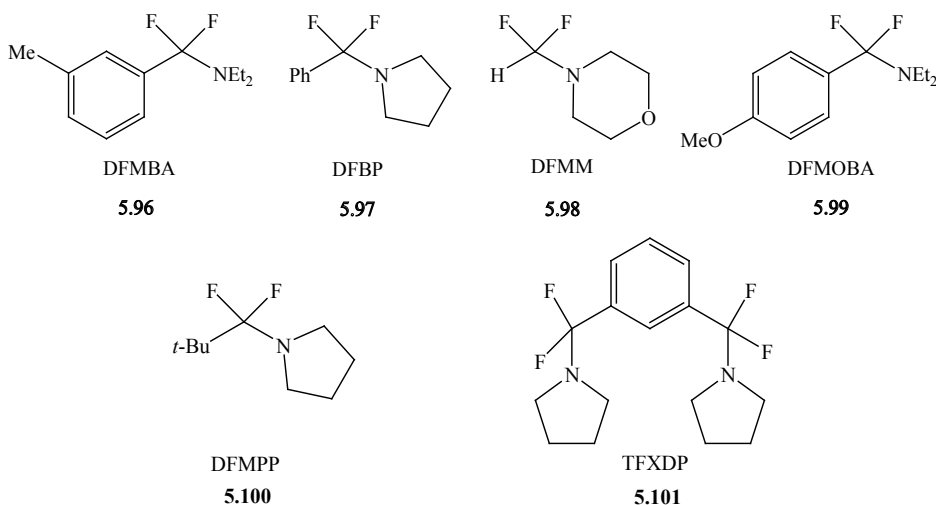
С участием N,N-диэтил- α,α -дифтор-3-метилбензиламина (**5.96**) и его аналогов получена обширная группа оксазолинов.



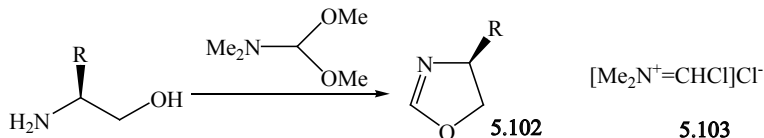
Механизм гетероциклизации приведен на следующей схеме [94]:



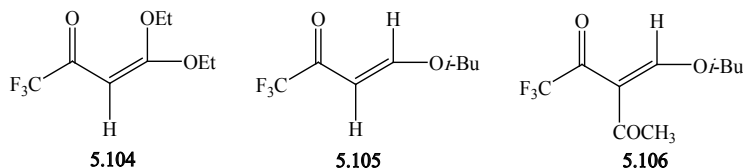
Упомянутый реагент входит в группу фторалкиламинов (**5.96–5.101**), позволяющих получать оксазолины, тиазолины и имидазолины с приемлемым выходом в мягких условиях [94].



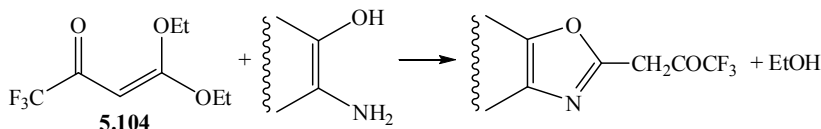
Для получения хиральных оксазолинов (**5.102**, R = *i*-Pr, *t*-Bu, Ph, Bn) используют также не содержащие атомов фтора производные аминов – диметилацеталь диметилформамида (DMF-DMA) и реагенты Вильсмайера в пиридине (**5.103**) [23; 95].



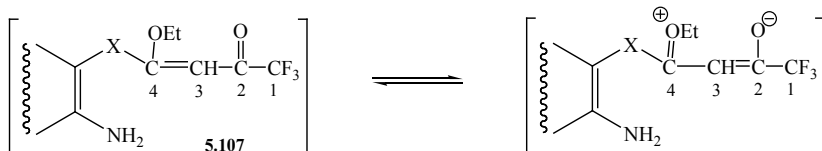
Для замыкания цикла Венкатаратнам с сотр. использовали соединения (**5.104–5.106**) [16; 96; 97].



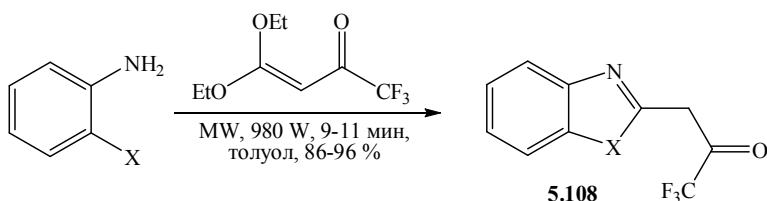
Взаимодействие диэтилацетала трифторацетилкетена (**5.104**) с *o*-замещенными аминофенолами или 2-амино-3-гидроксипиридинами приводит исключительно к образованию бициклических соединений с оксазолиновым фрагментом [97].



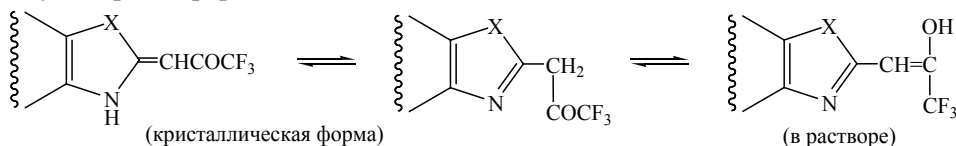
Реакция происходит с образованием интермедиата (**5.107**), в котором атом C^4 более способен к внутримолекулярной атаке нуклеофила, чем атом C^2 .



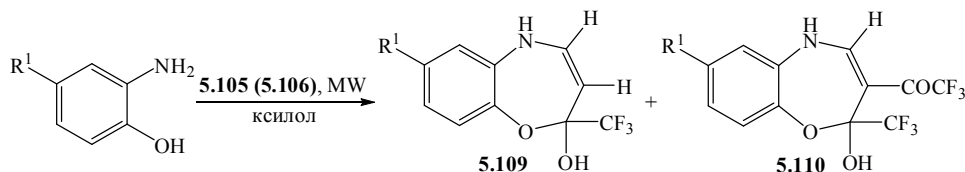
Образование бензоксазолов, -тиазолов и -имидазолов (**5.108**, $X = O, S, NH$) легко проходит в условиях микроволнового облучения [16].



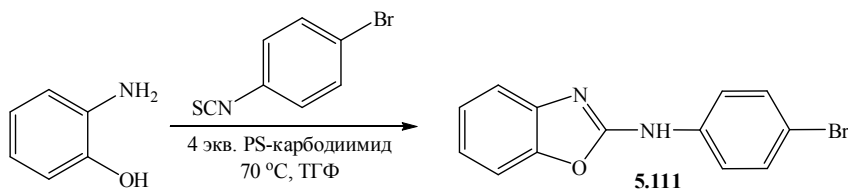
По мнению авторов [97], продукты циклизации представлены в виде нескольких таутомерных форм:



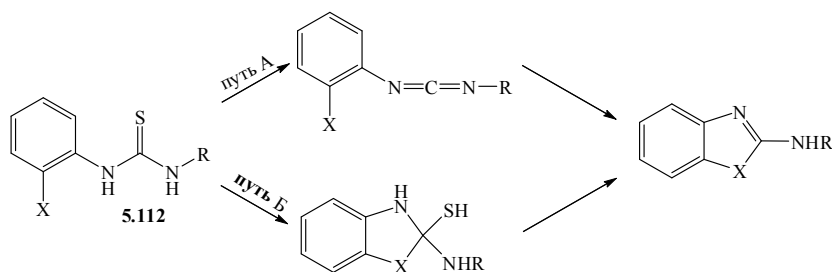
Взаимодействие бинуклеофилов с аналогами (**5.105**, **5.106**) кетена (**5.104**) завершается образованием оксазепинов (**5.109**, **5.110**, $R = H, Cl$) [96]:



Недавно для синтеза бензоксазола (**5.111**) был применен *one-pot* метод, разработанный с целью получения 2-аминобензимидазолов, который включает образование и десульфуризацию тиомочевин [98]. В качестве десульфуризирующего агента обычно используют оксид и хлорид ртути(II), хлорид меди(I), однако наилучшие результаты получены с участием дициклогексилкарбодиимида (DCC) и карбодиимида, закрепленного на полимерной подложке (PS-карбодиимид).



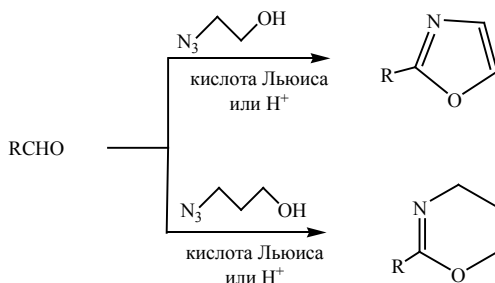
Существуют различные мнения о последовательности реакций в этом сложном процессе, однако наиболее вероятна предварительная десульфуризация мочевины (**5.112**, $X = OH, NH_2$) с последующим замыканием цикла (путь А).



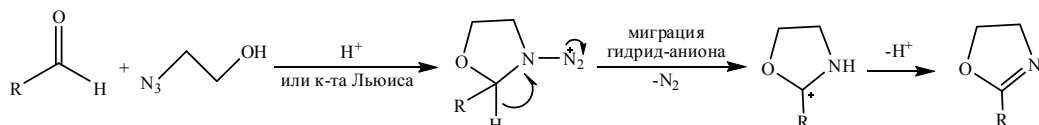
5.2.5. Оксидативные синтезы оксазолинов

Признавая выдающуюся роль карбоновых кислот и их производных как прекурсоров в трансформациях аминспиртов в оксазолины, химики в последние годы всё чаще пользуются методиками, основанными на использовании альдегидов и кетонов [29]. Разработаны аналогичные синтезы имидазолинов и бензамидазолов на основе вицинальных диаминов [99–101], а также тиазолинов и бензтиазолов из соответствующих *o*-аминотиофенолов [101; 102].

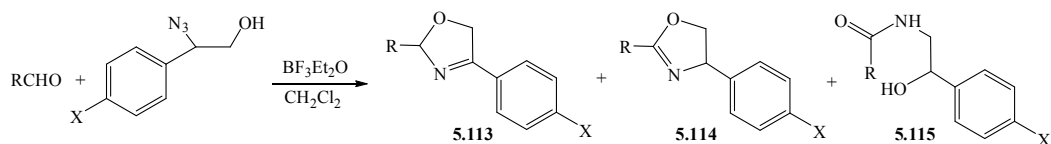
В 2005 г. установлена возможность замыкания оксазолинового цикла в реакциях альдегидов с азидоалкоголями в присутствии кислот Льюиса [103], при этом получают как 2-оксазолины, так и дигидрооксазины [104; 105].



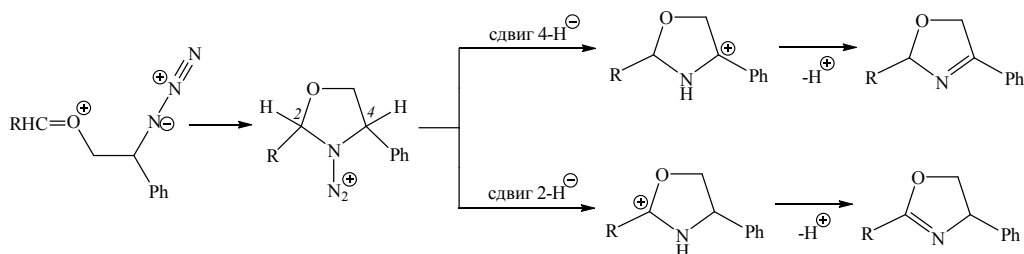
Ниже представлена основная схема превращения [106]:



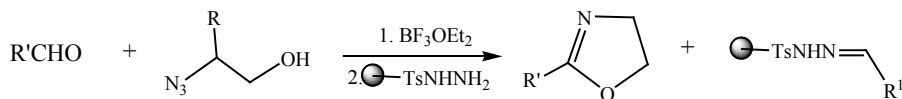
Взаимодействие алифатических альдегидов с 2-арил-2-азидоэтанолами в присутствии эфирата BF_3 (реакция Бойера) приводит к смеси соединений (5.113–5.115, $\text{X} = \text{H}, \text{Me}, \text{MeO}, \text{Cl}, \text{F}, \text{NO}_2$) в различных соотношениях [103].



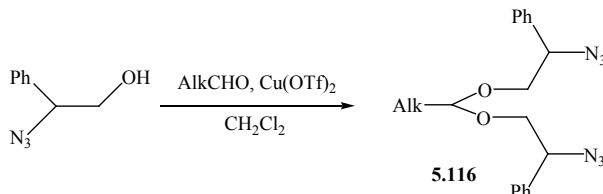
Ниже приведен предполагаемый механизм синтеза оксазолинов:



В работе [106] приведены результаты *one-step* синтезов обширных библиотек оксазолинов и дигидрооксазолинов. Реакции адаптированы к параллельному синтезу с использованием полимерно-связанного тозилгидразида и фосфина для удаления избытка гидроксикальзида.

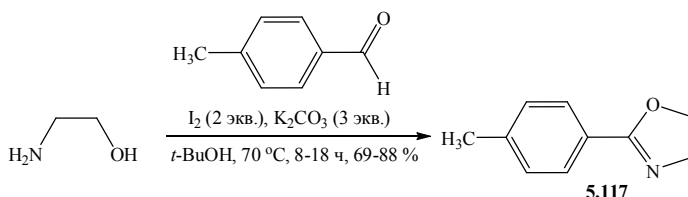


В присутствии трифлата меди в качестве катализатора алифатические альдегиды трансформируются в ацетали (5.116).

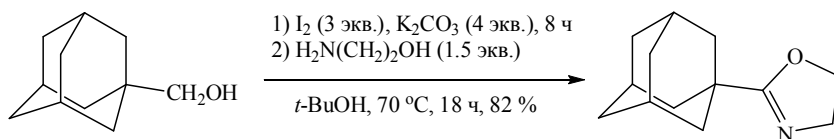


Недостаточная доступность азидоалкоголей привлекла дополнительное внимание к превращению аналогичных аминпроизводных. В качестве окислителей обычно выступают йод и кислород воздуха.

One-pot синтез оксазолина (5.117) предполагает участие йода в качестве окислителя в присутствии поташа [107]:



В отсутствие основания выход продукта снижается до 12 %. Аналогично получены 2-замещенные имидазолины на основе 1,2-диаминов. Наряду с ароматическими и гетероциклическими альдегидами успешно проявил себя адамантанкарбальдегид; электронодонорные свойства углеродного каркаса и его размеры, видимо, не препятствуют протеканию реакции. В работе [107] продемонстрирована возможность прямой оксидативной конверсии спиртов в 2-оксазолины.



Предполагаемый путь реакции представлен ниже:

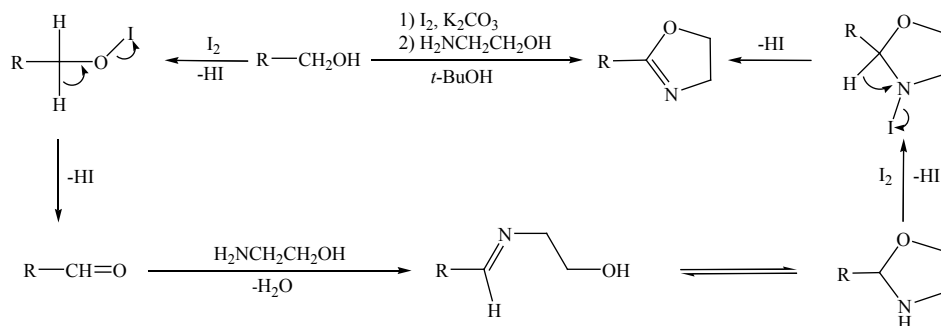
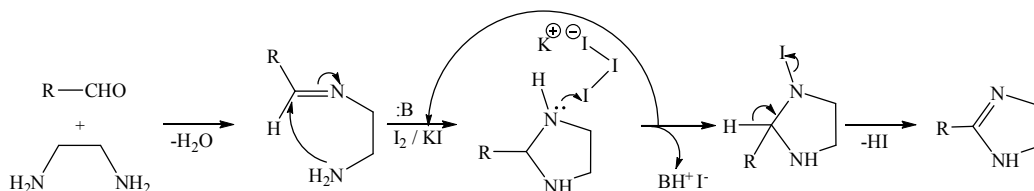
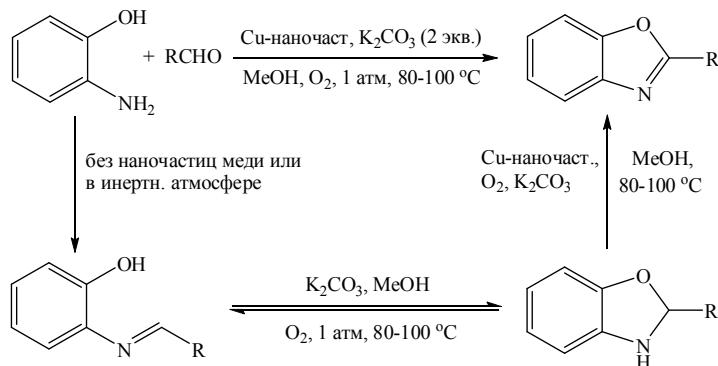


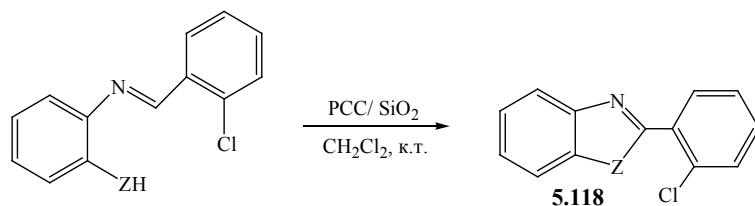
Схема механизма получения имидазолинов с участием того же окислителя приведена в [99].



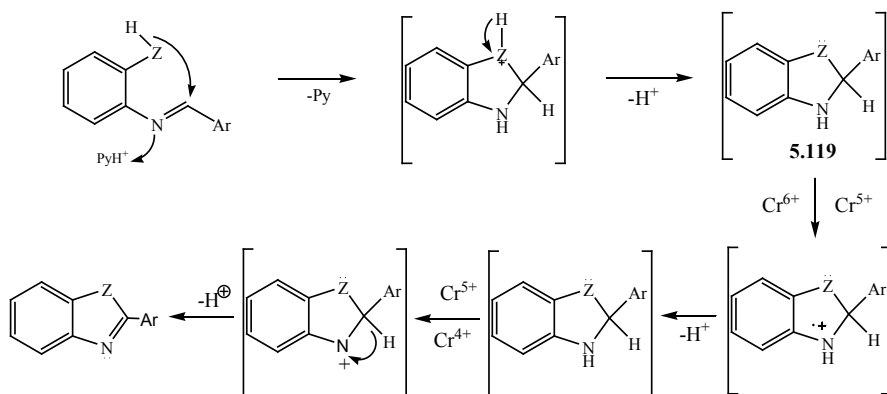
Эффективными ускорителями реакций ароматических и гетероароматических альдегидов с 2-аминофенолом оказались Cu-наночастицы (18 ± 2 нм), способствующие оксидативной циклизации оснований Шиффа [108].



Оксидативная циклизация шиффовых оснований осуществляется пиридиний-хлорхроматом (PCC). В работе [109] в роли окислителей испытаны также хлорное железо, двуокись марганца, хлорид меди, однако все они уступают PCC. Последнее характерно также для синтеза бензокс- и тиазолов (**5.118**, Z = O, S).

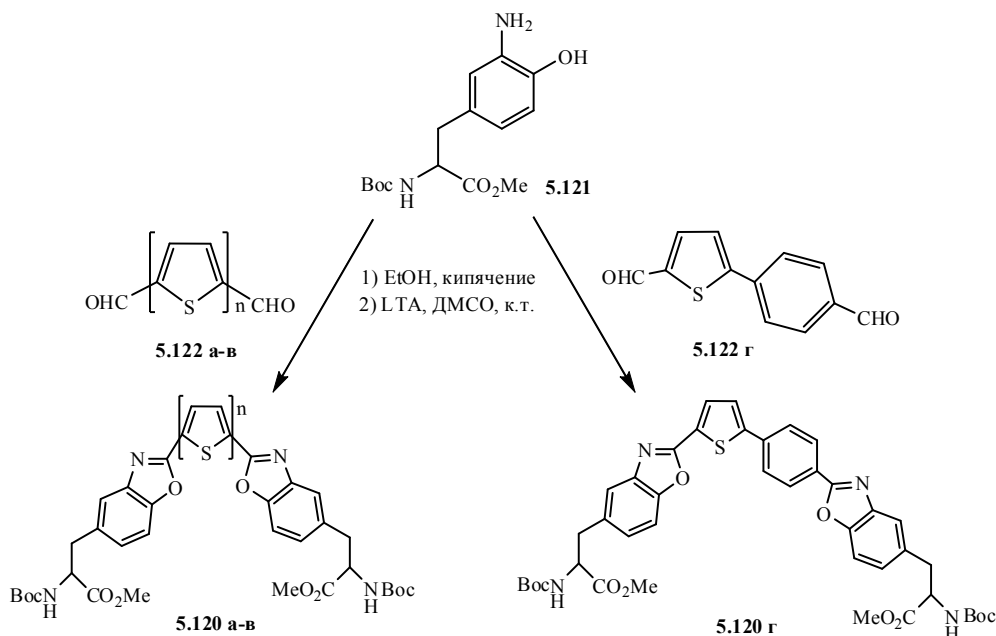


Механизм реакции, включающий образование интермедиата (**5.119**), представлен ниже [109]:

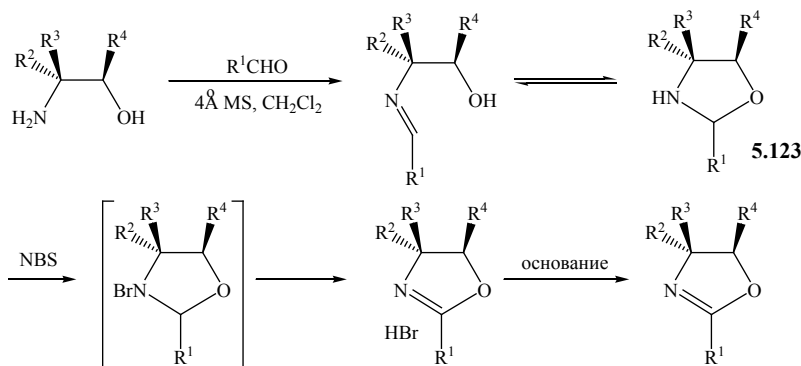


В работах С. Коста с сотр. [110; 111] описан синтез производных бис[2-(олиготиенил)бензоксазол-5-ил]аланина (**5.120 а-г**), нашедших применение в спек-

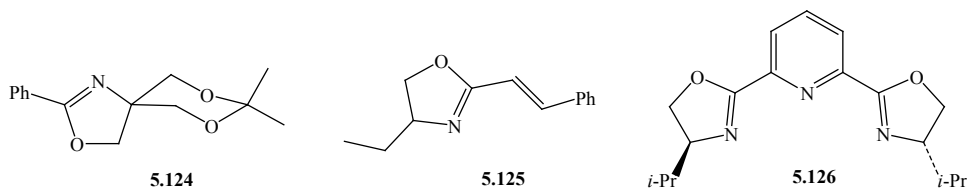
троскопических технологиях. Соединения (**5.120 а-г**) – продукты гетероциклизации аминокиспирта (**5.121**), проведенной взаимодействием с бис-альдегидами (**5.122 а-в**, $n = 1-3$, **5.122 г**) в окислительной системе [тетраацетат свинца (LTA)-ДМСО].



В качестве окислителя в синтезе оксазолинов способен выступить бромсукцинимид (NBS), роль которого заключается в окислительной трансформации промежуточно образующихся оксазолидинов (**5.123**) [29].

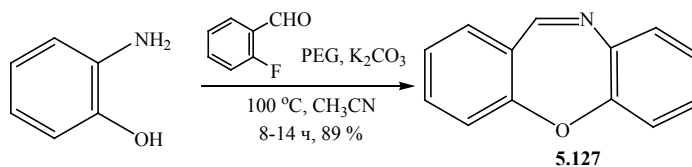


Этим методом получены многие оксазолины, например, соединения (**5.124–5.126**) [29]. Окислением имидазолидинов тем же методом вводят в цикл двойную связь и получают имидазолиниевые соли [112].

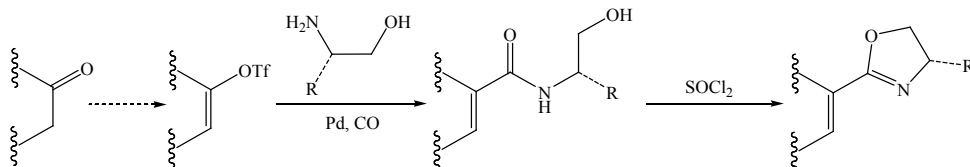


Проведение гетероциклизации *o*-аминофенола взаимодействием с *o*-фторбензальдегидом в присутствии полиэтиленгликоля (PEG) завершается образованием альтернативного продукта – оксазепина (**5.127**) [113]. Выход превышает

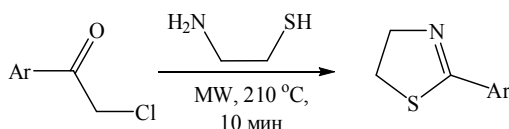
80 % при использовании в качестве растворителей этанола, ДМФА, бензола, ТГФ, этиленгликоля.



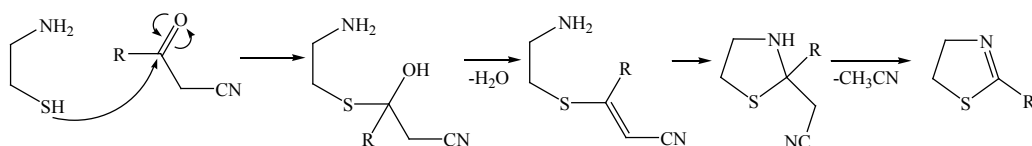
В роли конденсирующего реагента в реакциях с аминспиртами в ряде случаев выступают кетоны [13; 114–116].



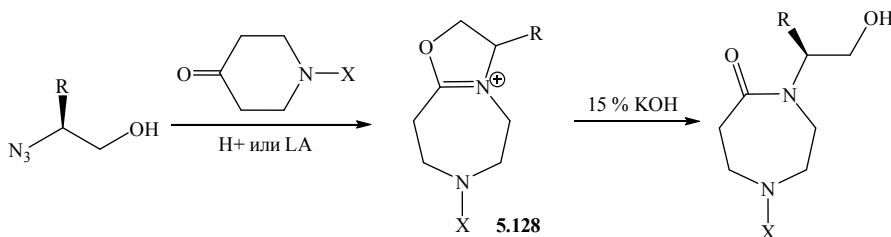
В 2007 г. описана перспективная реакция синтеза тиазолинов, основанная также на использовании кетонов [117].



Предполагаемый механизм реакции приведен ниже:



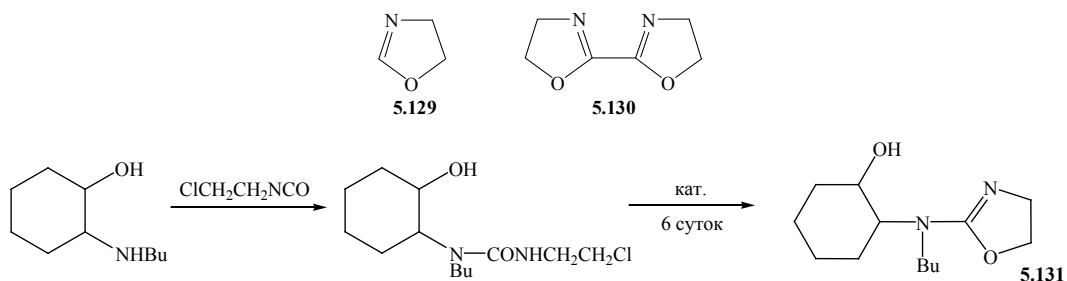
В работе [118] приведен метод получения замещенных 1,4-дизапин-5-онов на основе 2-гидроксиалкилазидов и N-защищенных пиперидинов, в котором в качестве интермедиатов образуются иминиевые эфиры (**5.128**, X = Bn, Cbz и др.) В качестве катализаторов успешно испытаны эфират трехфтористого бора, TfOH, а также их смеси.



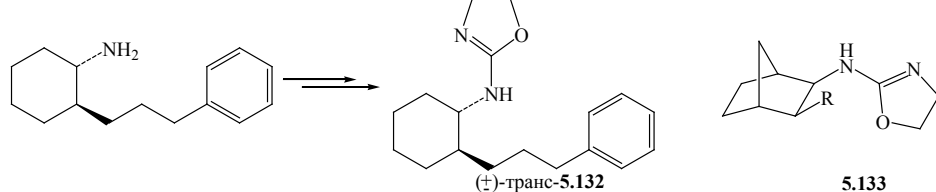
5.3. ДРУГИЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ОКСАЗОЛИНОВ

Хотя простейший представитель группы оксазолинов (**5.129**) был получен из β -хлорэтилформамида, а 2,2'-диоксазолин (**5.130**) – из ди- β -хлорэтилоксиамида [9], современные методы синтеза оксазолинов основаны на превращениях 2-аминоалкоголей. Однако и в настоящее время дегидрохлорирование субстратов используется для получения оксазолинов в мягких условиях. В работе [119], посвященной

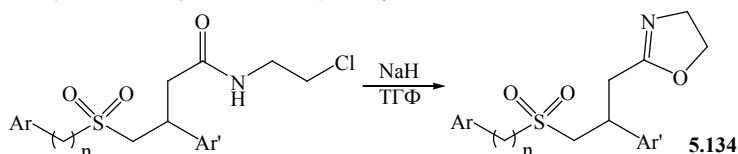
поиску противораковых агентов, описано получение аминоксазолина (**5.131**) с помощью этого метода.



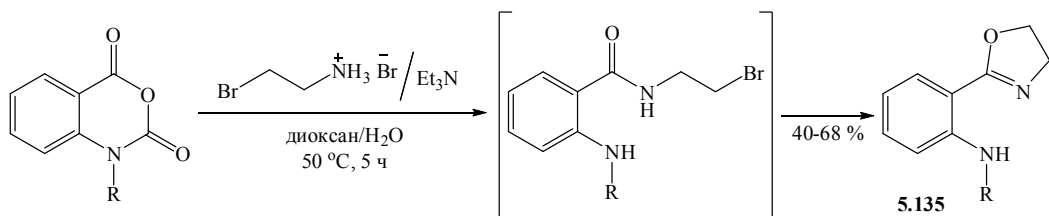
Подобным образом получены рацемический (**5.132**) и оба энантиомерно однородных *транс*-2-(3-фенилпроп-1-ил)циклогексиламино-2-оксазолина [120], а также соединение (**5.133**, R = Pr, CH₂Ph и др.) [121]:



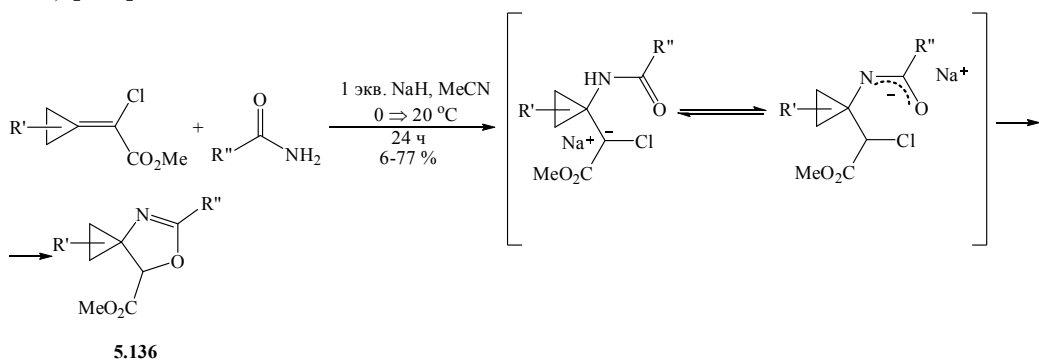
Новый класс сульфонилсодержащих оксазолинов (**5.134**, Ar = Ph, 4-ClC₆H₄, Ar' = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, n = 0, 1) получен по схеме [122]:



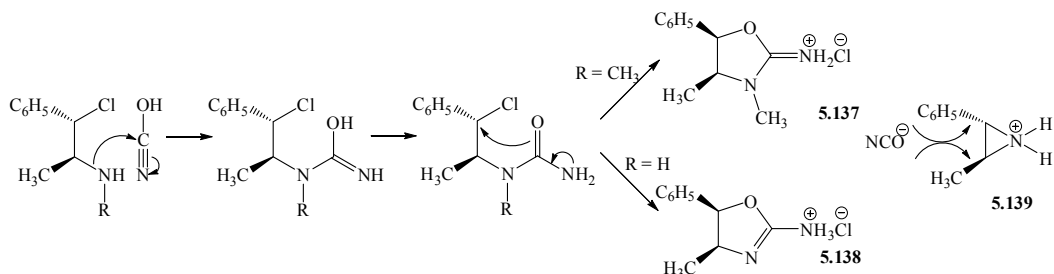
Ряд аминоксазолинов (**5.135**, R = Me, Et, *n*-Pr, CH₂CO₂Et) получен взаимодействием 2-бромэтиламина с N-земещёнными изатоевыми ангидридами [80; 123]:



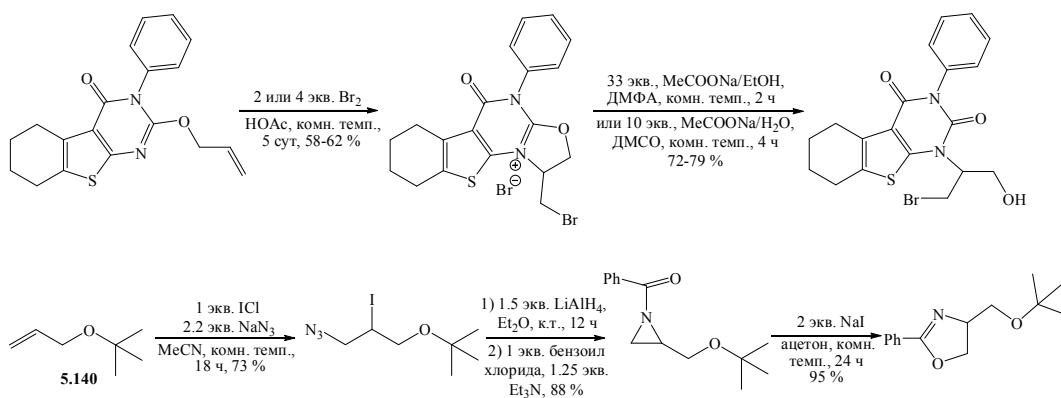
С участием атома хлора в качестве уходящей группы получены оксазолин-5-карбоксилаты с изопропильными фрагментами (**5.136**, R' = H, Et, R'' = Me, Et, *n*-Pr, *t*-Bu) [124]:



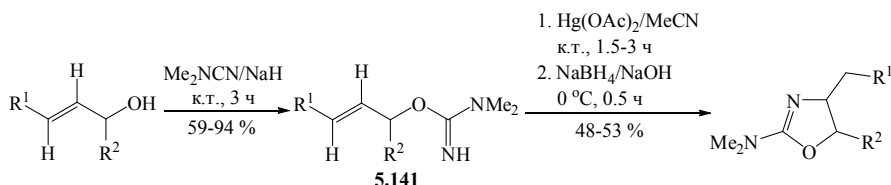
В недавней работе [65] описаны реакции гидрохлоридов хлордеоксипсевдозедрина с оксо-, тио- и селеноцианатами. В большинстве случаев 1,3-гетеразолидин-2-иминиевые или аммониевые соли получены в результате стереоселективных превращений, характеризующихся внутримолекулярной тыловой атакой кислородного атома карбонильной группы с отрывом атома хлора. Для объяснения образования главного (5.137) и побочного (5.138) продуктов реакции предложены схемы, включающие образование азиридинового интермедиата (5.139).



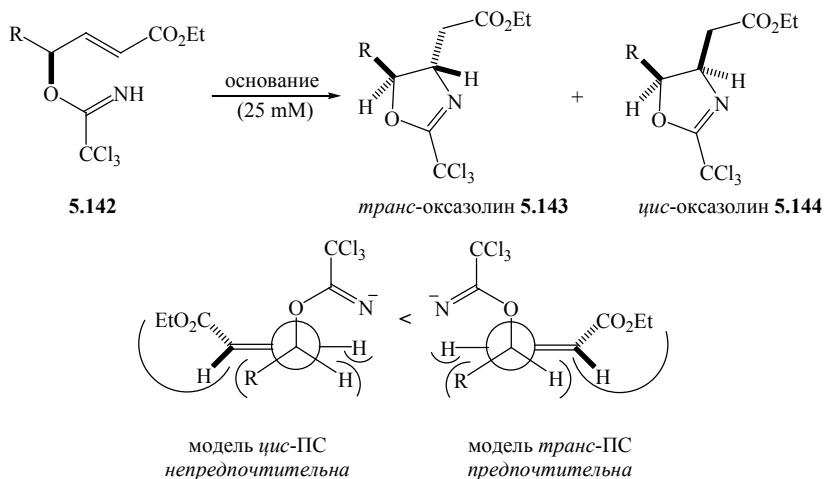
Наряду с получением оксазолинов на основе β -аминоалкоголей и β -аминогалогенидов разработаны другие методы их синтеза, в частности на основе О- и N-аллил- и пропаргилсодержащих субстратов [17; 125–129]. Многостадийные реакции включают функционализацию двойных связей и в случае эфира (5.140) – образование азиридинового интермедиата [17].



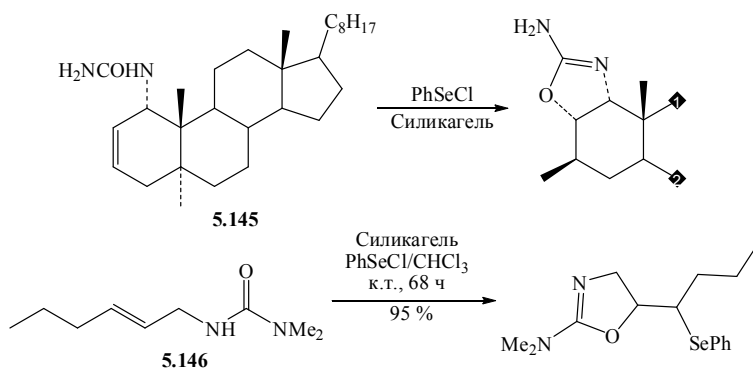
В работе [127] описана электрофильная циклизация аллил-N,N-диметилкарбамимидатов (5.141, R¹ = H, Pr, Ph, R² = H, Me, Pr, Ph), полученных взаимодействием аллиловых спиртов с диметилцианамидом в присутствии гидроксида натрия:



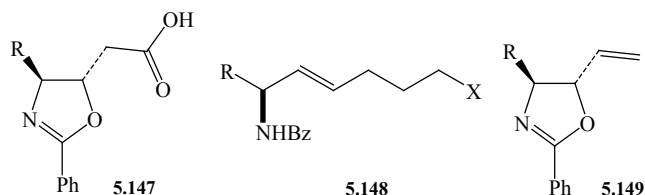
Внутримолекулярное сопряжённое присоединение в молекулах трихлорацетимидаоилокси- α,β -ненасыщенных эфиров (5.142) в присутствии оснований (DBU, *t*-BuOK, NaH) приводит с выходами 62–93 % к смеси стереоизомерных оксазолинов (5.143, 5.144). Ниже приведены схема и модели переходных состояний гетероциклизации [128]:



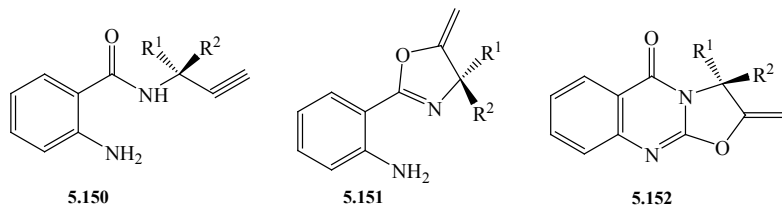
В работах [127; 129] описана электрофильная циклизация мочевины (**5.145**, **5.146**) под действием фенилселенилхлорида в присутствии силикагеля:



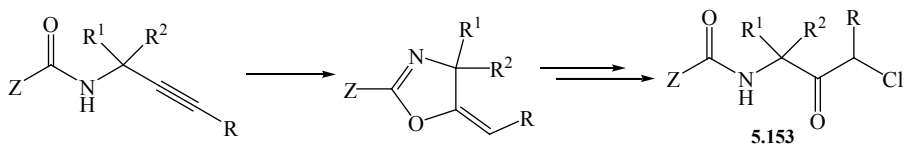
Запатентован способ получения оксазолинов (**5.147**, R = Me, *i*-Pr, *i*-Bu, *sec*-Bu, SMe, циклогексил, Ph, PhCH₂) превращением N-аллильных систем (**5.148**, X = AcO, BzO, Hal). Способ включает гетероциклизацию (**5.148**) в присутствии катализатора [Pd(PPh₃)₄] при 70 °C в среде MeCN с образованием соединения (**5.149**), которое окисляется в ТГФ смесью RuCl₃+NaIO₄ в растворе MeCN / CCl₄ / вода [130].



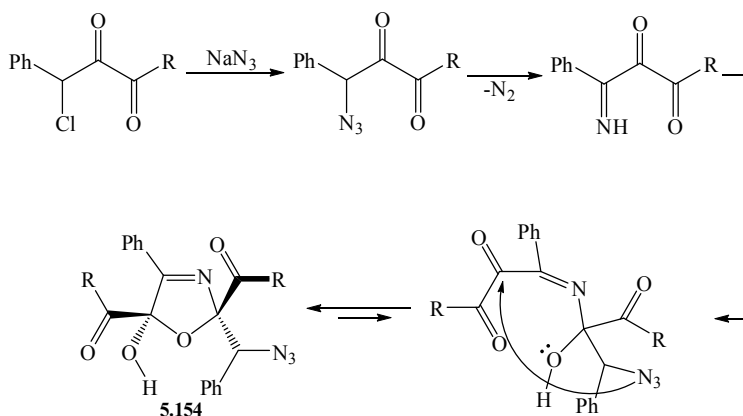
Необходимые структурные компоненты гетероциклизации (кратная связь и амидный фрагмент) могут быть локализованы в боковой цепи (*o*-амино-N-(1,1-дизамещённые)пропинилбензамида, **5.150**); последние при кипячении в спиртовом растворе гидроксида калия превращаются в оксазолины (**5.151**). Взаимодействие амидов (**5.150**, R¹, R² = Me, Et) с трифосгеном при кипячении приводит к образованию наряду с (**5.151**) полигетероциклов (**5.152**) [126]:



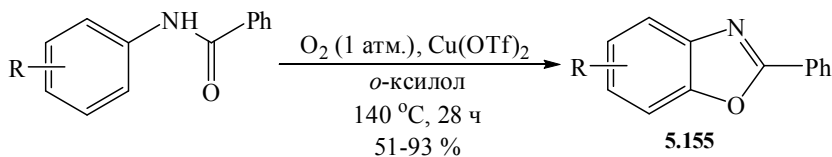
Циклизацией алкиниламинов получены 5-метиленоксазолины, которые в результате хлорирования и гидролиза превращены в хлоркетоны (**5.153**, Z = алкил, арил, гетарил, R, R¹, R² – алкильные группы):



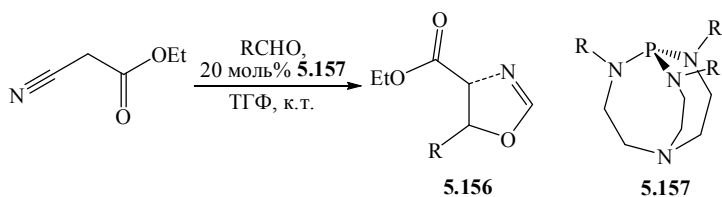
Новый одnoreакторный синтез высокофункционализированных изоксазолинов (**5.154**, R = OMe, OEt, N(*i*-Pr)₂) осуществлён в [131]:



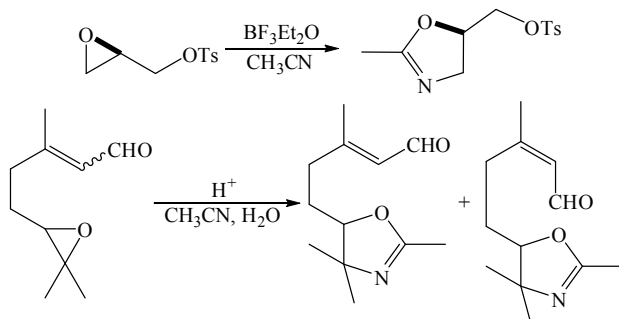
В 2008 г. предложен синтез 2-арилбензоксазолов, осуществлённый за счёт внутримолекулярной окислительной C-O-конденсации бензанилидов в присутствии солей меди [132]. Соединения (**5.155**, R = Me, OEt, Ph, COOMe, F, Cl, Br и др.) получены по следующей схеме:



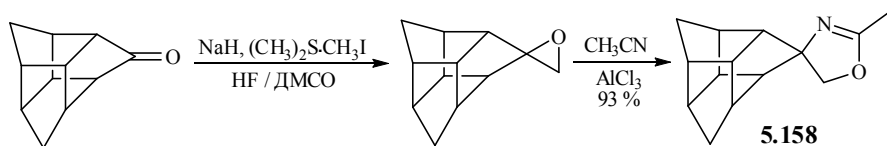
В [133] описаны диастереоселективные синтезы оксазолинов (**5.156**) на основе изоцианоацетата и альдегидов; в качестве катализаторов успешно проявили себя проазофосфатрианы (**5.157**, R = Me, *i*-Pr) – сильные неионные основания:



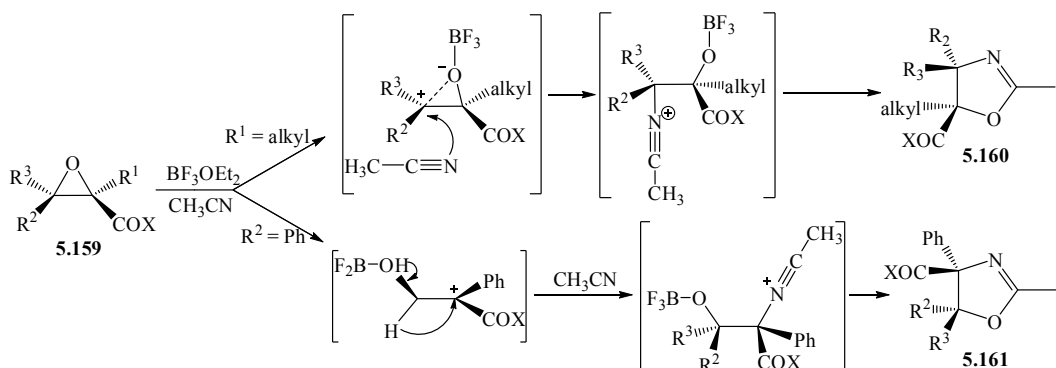
Вызывающими особый интерес представляются методы синтеза оксазолинов на основе других циклических систем, среди которых особое положение занимают эпоксидные соединения [15; 28; 134–137], а предпочтительные условия их трансформации в оксазолины – взаимодействие с нитрилами в присутствии кислот Льюиса в условиях реакции Риттера [138–141]:



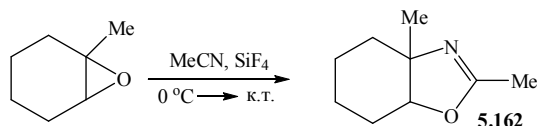
В работах [140; 141] описан синтез спирооксазолидина (**5.158**), включающего каркас D₃-трисгомокубана. Этот хиральный каркас может выступать индуктором асимметрических процессов:



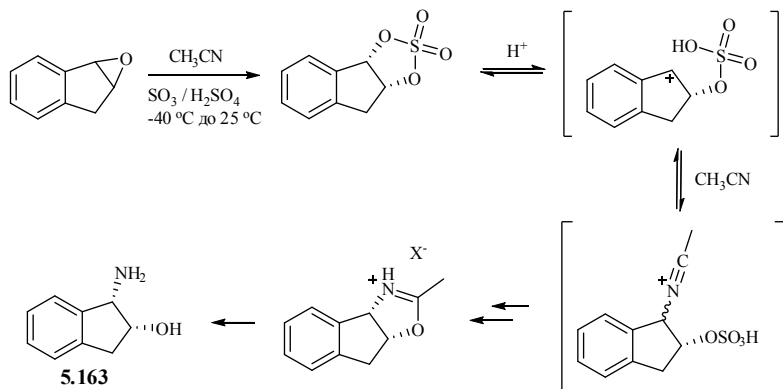
Взаимодействие эпоксидов (**5.159**, X = NH₂, OR, R₁ = Alk) с ацетонитрилом в присутствии эфирата BF₃ протекает полностью региоселективно (с атакой атома азота по β-углеродному атому) и стереоселективно (с инверсией его конфигурации) [142]. Реакции эпоксидов (**5.159**, R¹ = Ph) протекают менее селективно и завершаются образованием изомерных оксазолинов (**5.160**, **5.161**) [142].



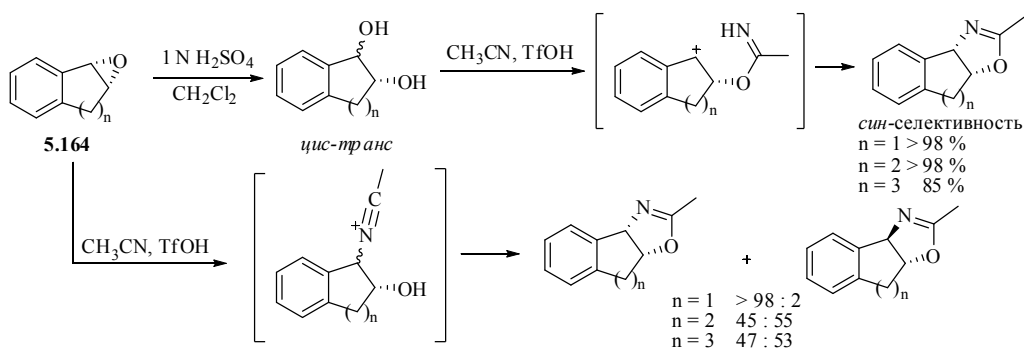
В реакции 1-метил-1,2-эпоксидциклогексана с ацетонитрилом образуется исключительно оксазолин (**5.162**) [143].



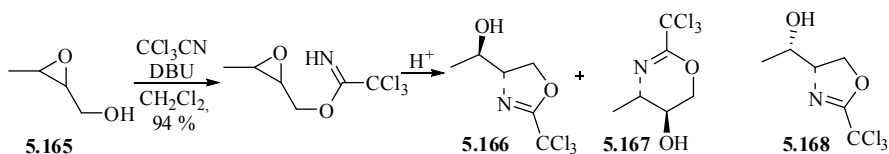
Введение окиси индена в реакцию Риттера связано с поиском путей синтеза *цис*-аминоинданолола (**5.163**), обладающего активностью против ВИЧ-инфекций [144].



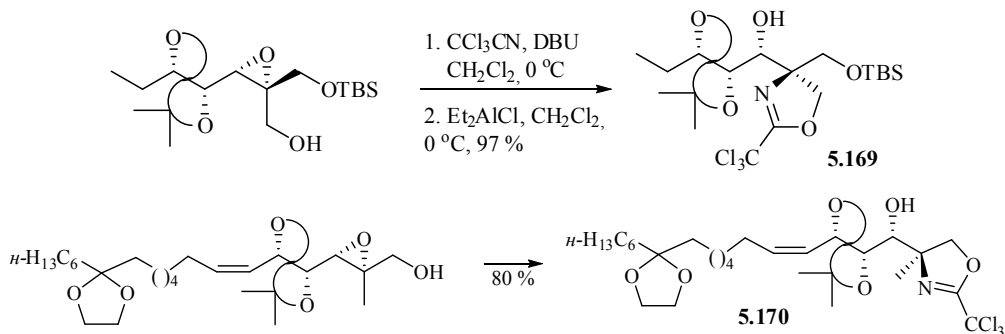
Предполагаемый механизм реакций эпексидов (**5.164**, $n = 1-3$) и диолов отражен на схеме [27; 145].



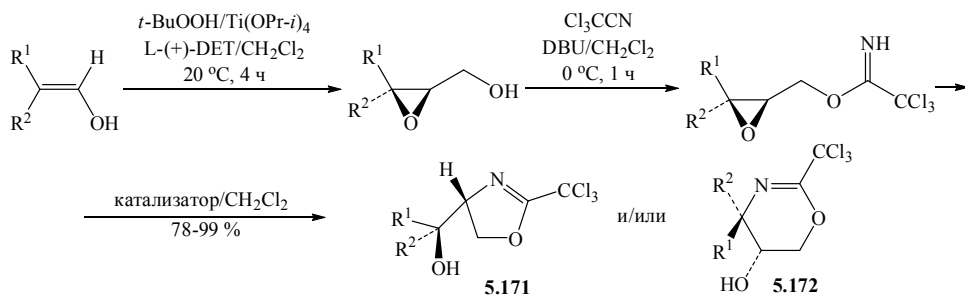
В значительной степени региоселективны реакции дизамещенного оксирана (**5.165**), отношение пяти- и шестичленного продуктов циклизации (**5.166**, **5.167**) зависит от характера катализатора, оно составляет 81 : 19, 61 : 39 и 52 : 48 в реакциях с метансульфокислотой, диэтилалюминийхлоридом и трехфтористым бором соответственно [146]. В случае соответствующей *цис*-окиси экзотермическая спонтанная циклизация завершилась региоспецифическим образованием соединения (**5.168**).



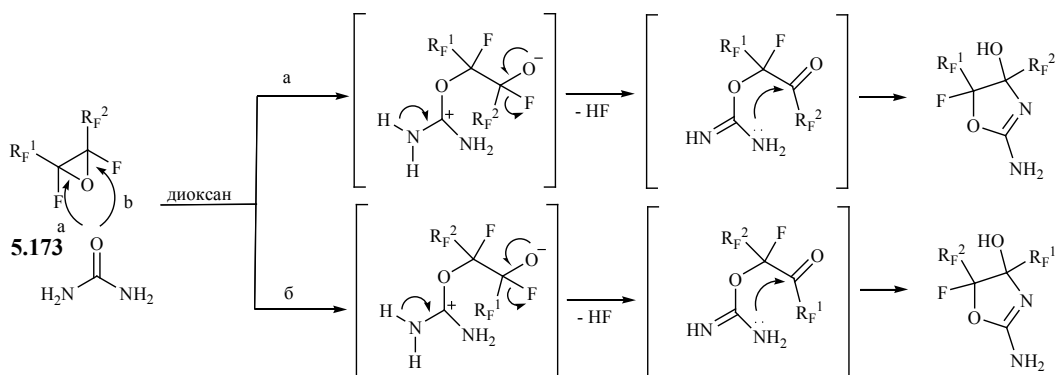
Оксазолины (**5.169**, **5.170**) выделены в качестве интермедиатов в синтезах сложных природных соединений [21].



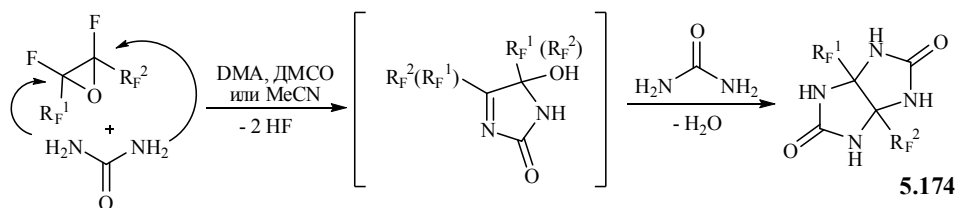
В работе [147] изучено влияние катализаторов ($\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, SnCl_4) на синтез продуктов гетероциклизации (**5.171**, **5.172**, $\text{R}^1 = \text{H}$, $n\text{-Pr}$, $i\text{-Bu}$, Ph , $\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, CH_3 , $n\text{-Pr}$):



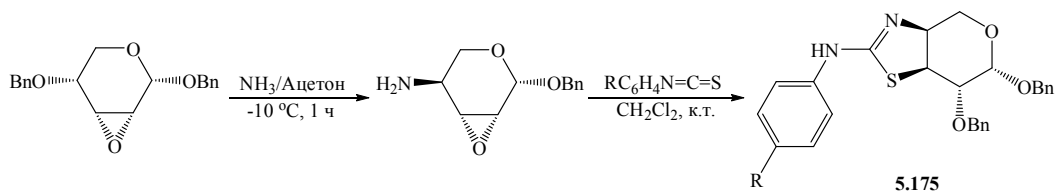
В 2009 г. было показано [148], что в качестве атакующего реагента в синтезе оксазолинов из фторсодержащих эпоксидов (**5.173**, R_F^1 , $\text{R}_\text{F}^2 = \text{CF}_3$, C_2F_5 , C_3F_7) выступает карбамид в растворе диоксана.



Проведение реакций в диметилсульфоксиде, ацетонитриле и N,N -диметил-ацетамиде завершается получением 1,5-бис(перфторалкил)-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диона (**5.174**). Эти соединения получают при увеличении мольного отношения мочевины к оксирану до 3 : 1.

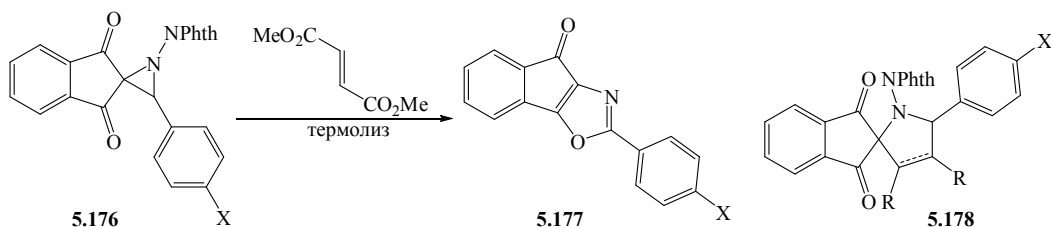


К сожалению, в отношении синтеза оксазолинов не разработано превращение аминопроизводных эпoxисахаров в хиральные тиазолины (**5.175**, $\text{R} = \text{H}$, Cl , F , OMe , Me) [149]:

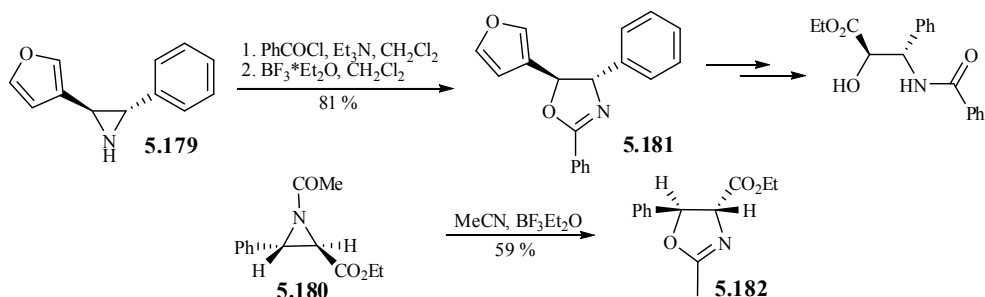


Известен пример, когда в качестве базовых соединений в синтезе оксазолинов были использованы азиридины (**5.176**, $\text{X} = \text{NO}_2$, Cl). Взаимодействие азиридина с

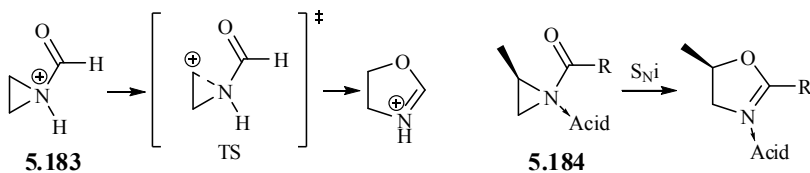
другими 1,3-диполярофилами (диметилмалонатом, диметилацетилендикарбоксилатом) завершается получением смеси соединений (**5.177**, **5.178**) или гетероцикла (**5.178**).



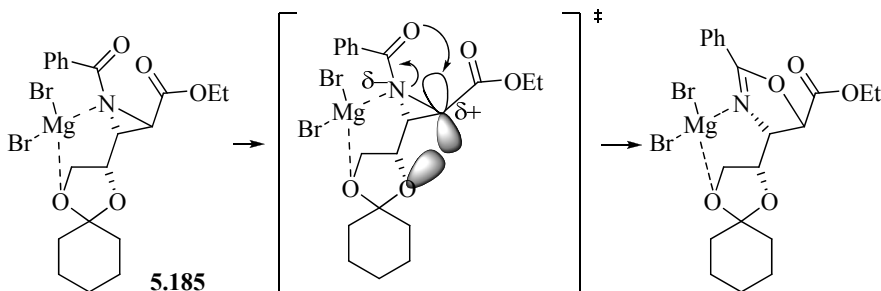
Наиболее известным способом получения оксазолинов представляется раскрытие цикла *N*-ацилазиридинов с участием кислот Льюиса [98; 136; 150–156]. Взаимодействие азиридинов (**5.179**, **5.180**) с бензоилхлоридом в присутствии оснований приводит к оксазолинам (**5.181**, **5.182**) [136; 157; 158].



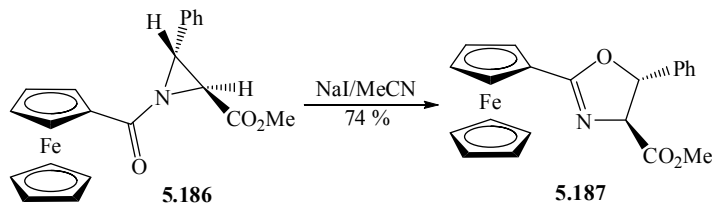
Квантово-химический расчет показал [150; 159], что подобные реакции проходят с сохранением конфигурации стереогенных центров. Показано отсутствие интермедиатов в реакциях азиридинов (**5.183**, **5.184**).



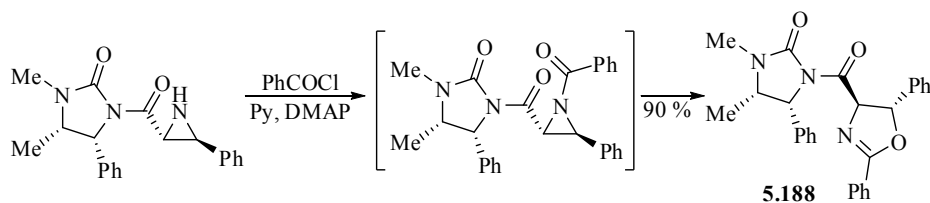
Участие соседних групп обсуждено на примере превращения азиридина (**5.185**) [150; 160].



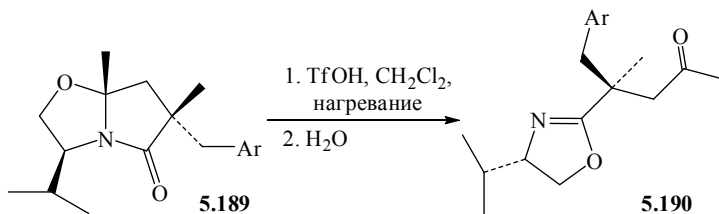
Расширение цикла до оксазолинов происходит также при термоллизе или в нуклеофильной среде. Взаимодействие азиридина (**5.186**) с NaI в ацетонитриле приводит к оксазолину (**5.187**) с первоначальным раскрытием трёхчленного цикла йодид-анионом с последующим S_N2 -замещением в интермедиат [136].



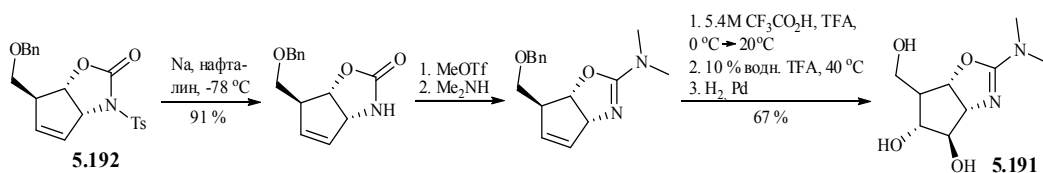
В отсутствие кислот получено соединение (**5.188**) [136]:



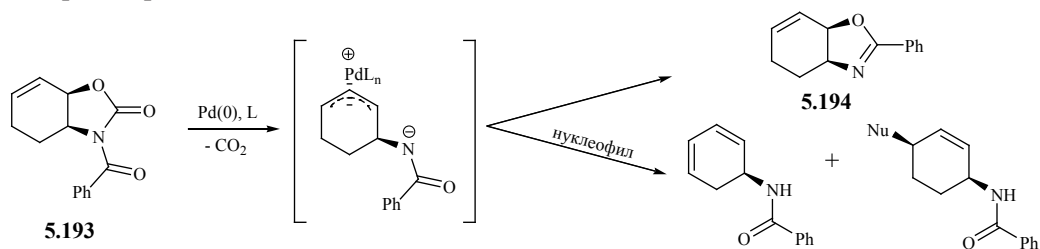
Изучена перегруппировка бициклического лактама (**5.189**), включающего фрагмент оксазолидина, в оксазолин (**5.190**) [13; 161].



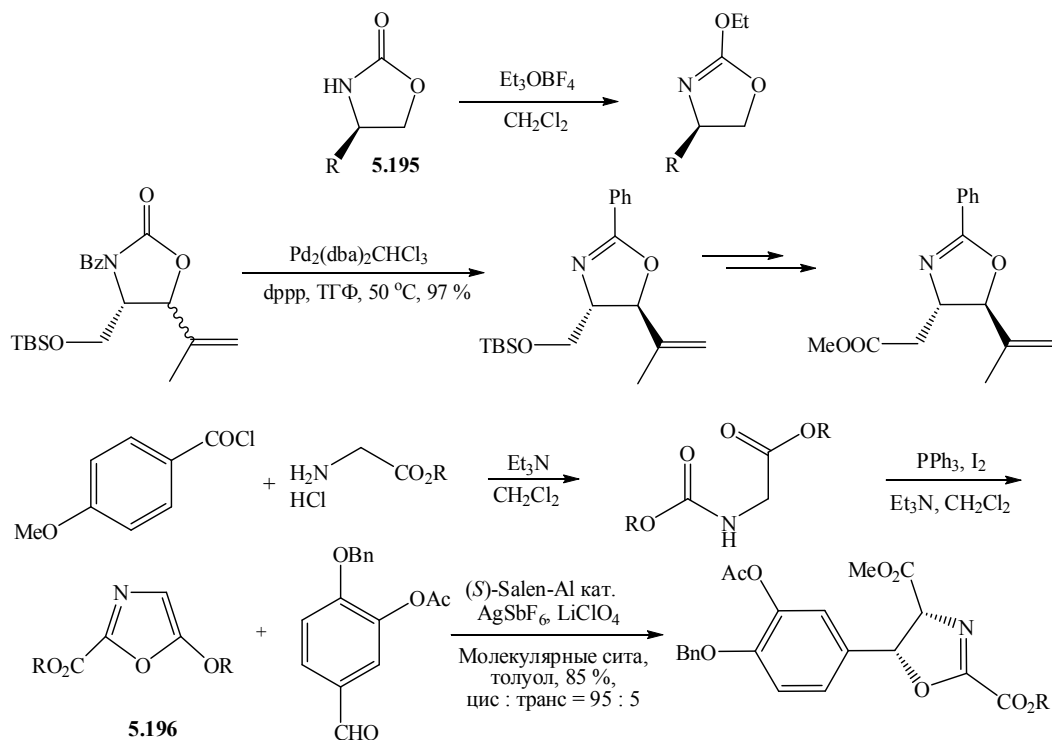
Аллозамизолин (**5.191**) получен из соединения (**5.192**) в соответствии со схемой, включающей превращение оксазолидинонового фрагмента в оксазолиновый [162].



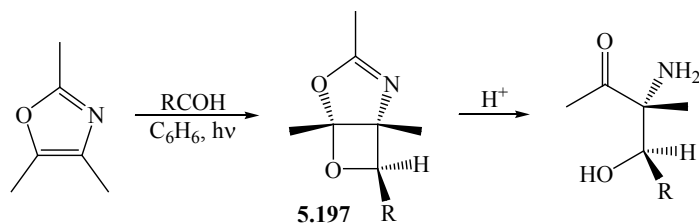
В работе [163] описано превращение оксазолидинона (**5.193**) в оксазолин (**5.194**) с участием Pd(0), сопровождающееся декарбоксилированием и внутримолекулярной циклизацией за счет кислорода амидной группы. Выявлена четкая зависимость избирательности реакции от характера катализатора и нуклеофила. Оксазолин в качестве единственного продукта получен с участием Ph_3P (20 моль%), $\text{CH}_2(\text{COOEt})_2$ или $\text{NaCH}(\text{COOEt})_2$ в качестве нуклеофила, CH_2Cl_2 или ТГФ в качестве растворителя.



Оксазолины получены на основе оксазолидинонов (**5.195**, R = Me, Et *i*-Pr, Ph, Bn, CO_2Me [13; 21; 164] и оксазолов (**5.196**, R = Me, Bn) [165].



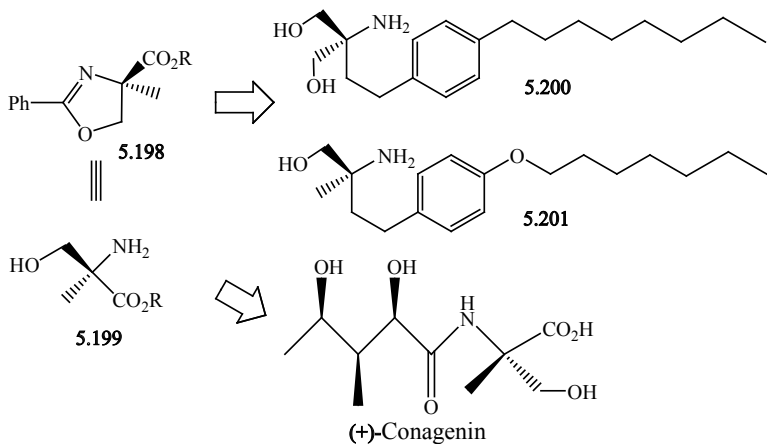
Сочленённые с оксетаном оксазолины (**5.197**) получены в результате фотоциклоприсоединения алифатических и ароматических альдегидов на 2,4,5-триметил-оксазолу [23; 150]:



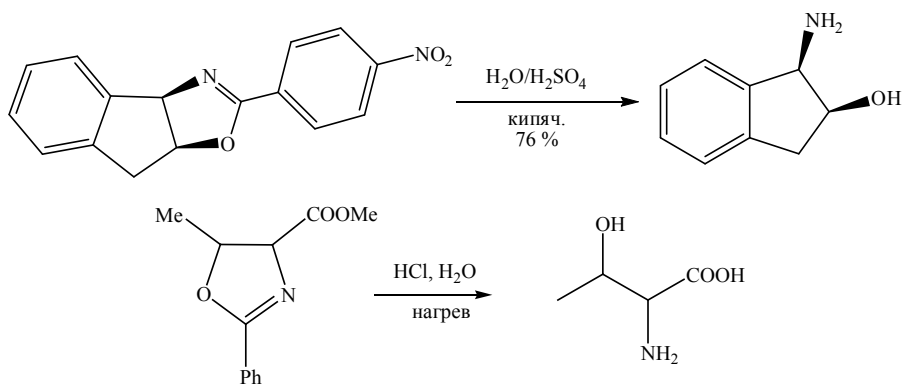
5.4. ОСНОВНЫЕ РЕАКЦИИ ОКСАЗОЛИНОВ

5.4.1. Реакции раскрытия оксазолинового цикла

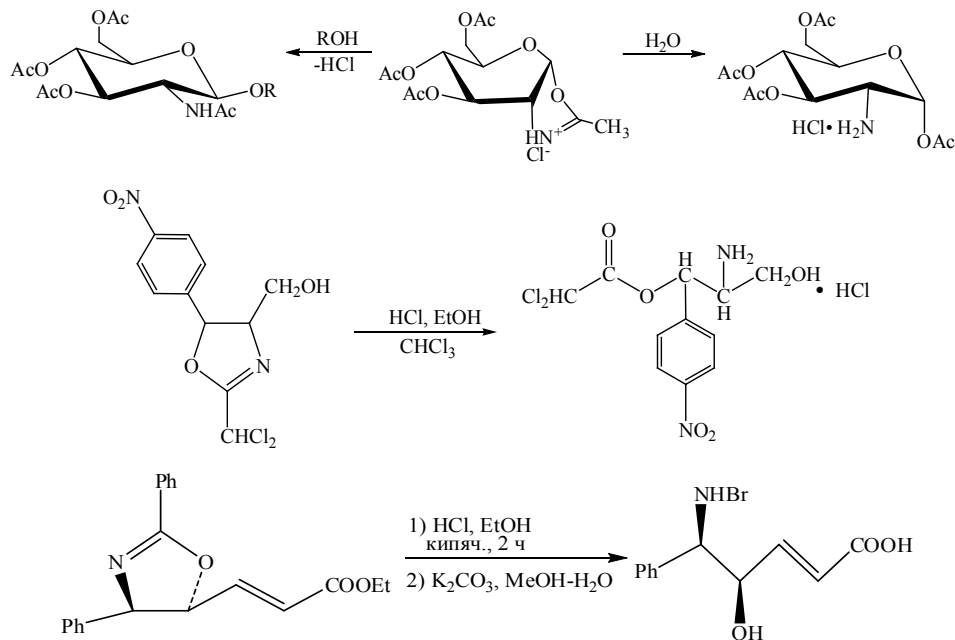
Химические превращения оксазолинов изучают с пристальным вниманием, поскольку эти гетероциклы часто являются важными интермедиатами в синтезах биологически активных природных и синтетических веществ. В частности, продуктом раскрытия (гидролиза) оксазолина (**5.198**) являются производные α -метилсерина (**5.199**) – предшественники биологически активного (+)-конагенина, ряда иммуносупрессантов (**5.200**, **5.201**) и биологически активных пептидомиметиков [166].



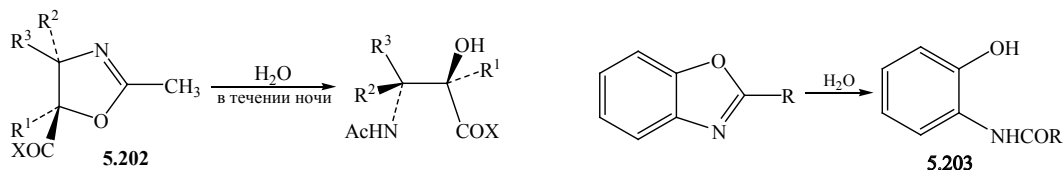
Известны примеры гидролиза оксазолинов в воде [7; 8; 11–13; 167], однако в подавляющем большинстве случаев для протекания реакции необходима кислая среда [12; 24; 142; 167–169].



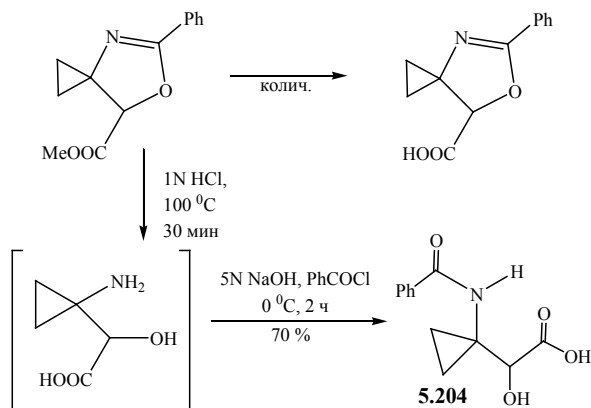
В работе [170] имеются сведения о превращениях 2-метилглико[2,1-*d*]-2-оксазолиниевой соли под действием воды и алколей.



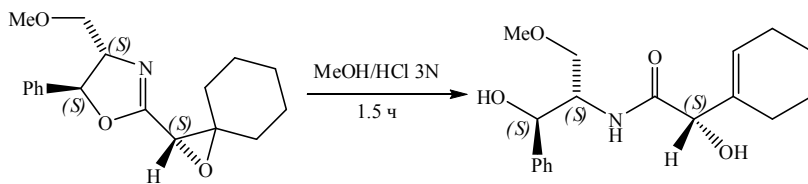
Оксазолины (**5.202**, $R^1 = \text{H, Pr, } i\text{-Pr, Me}$, $R^2 = \text{H, Me}$, $R^3 = \text{Me, H}$, $X = \text{NH}_2, \text{OMe, OEt}$) в результате гидролиза превращаются в стереохимически индивидуальные производные α -алкил- α -гидрокси- β -аминокислот [142]. В работе [171] показано аналогичное течение гидролиза бензоксазолов (**5.203**, $R = \text{H, CH}_3$), среди которых найдено много антибактериальных и антигрибковых средств. Бензамиды (**5.203**) представляют собой возможные метаболиты, проявляющие свойства антигельминтиков, антигистаминных и антибактериальных средств.



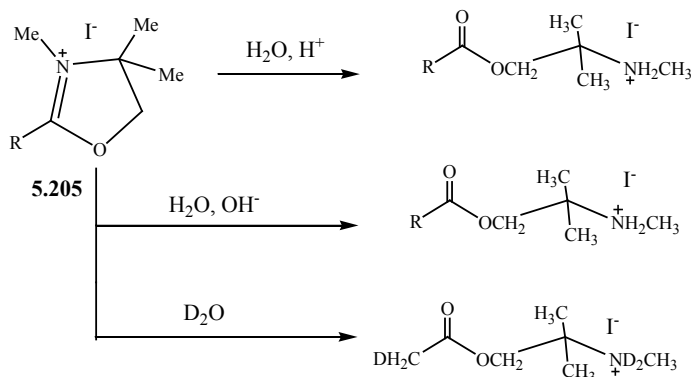
Эффективный путь синтеза аминокислот с циклопропильными группами разработан в [124]. Бензольное производное (**5.204**) можно рассматривать как циклопропилсодержащий аналог боковой цепи таксола и важный фармакофор.



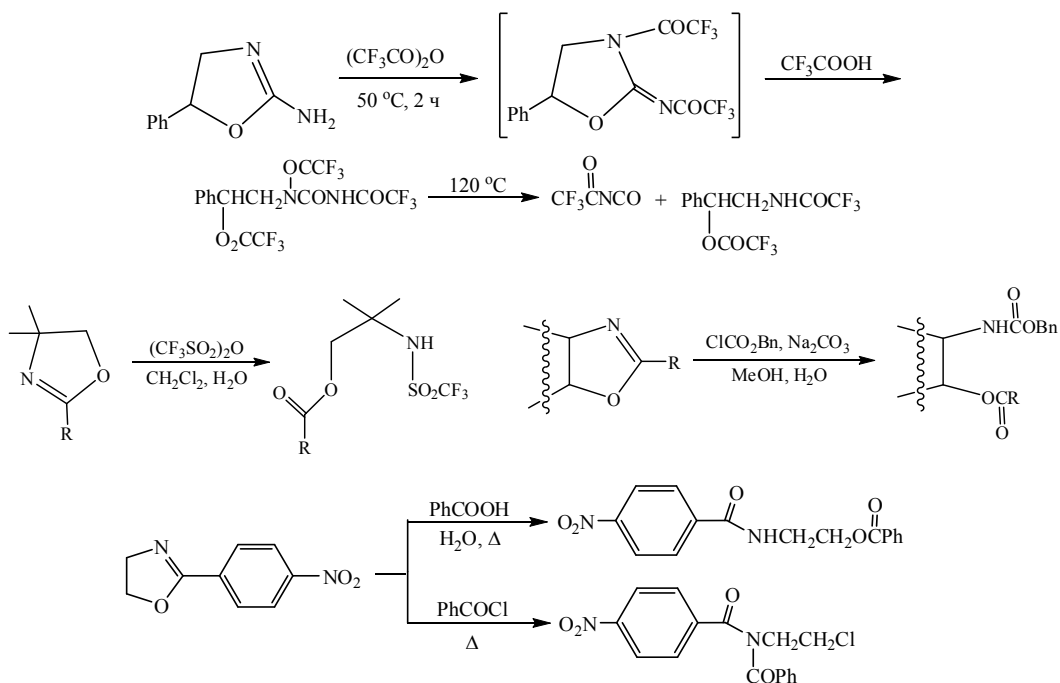
В работе [172] описано деблокирование (раскрытие) двух гетероциклических фрагментов (оксазолинового и эпоксидного):



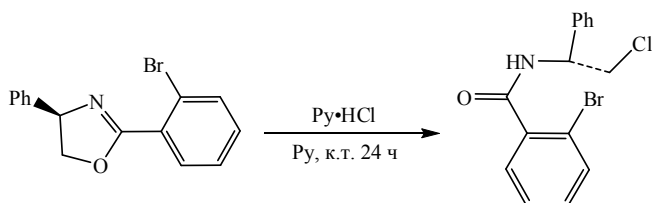
Гидролизу подвергаются четвертичные соли аммония (**5.205**, $R = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$) [173]:



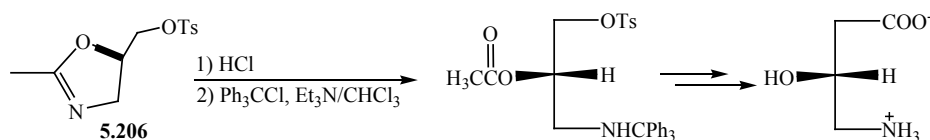
Раскрытие кольца происходит под действием органических кислот, ангидридов и галогенангидридов кислот и в ряде случаев сопровождается О-ацилированием [12; 174; 175]:



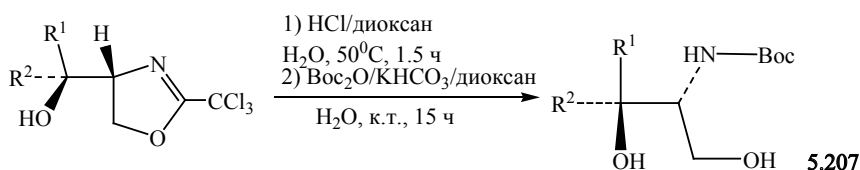
В работах [95; 176] показано, что раскрытие оксазолинового фрагмента происходит в реакциях с пиридины хлоридом, ацилхлоридами и TMSX (X = Cl, Br)



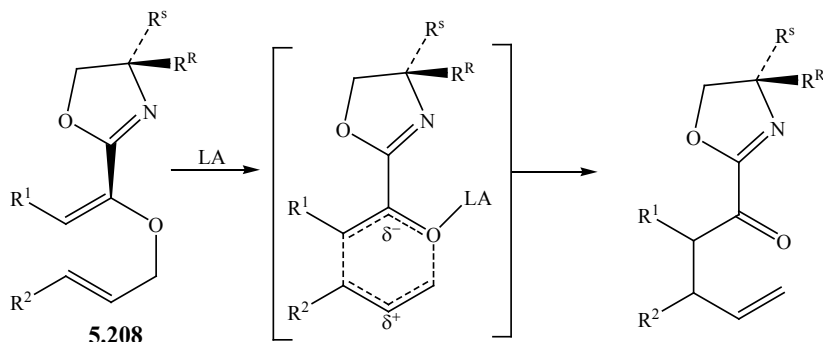
Разработка путём синтеза функционализированных эфиров фосфолипидов включает синтез и превращения оксазолина (5.206) [138]:



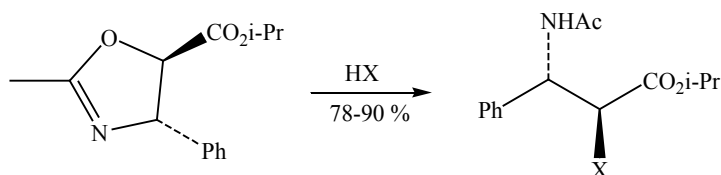
В работе [147] оптически активные аминспирты (5.207) использованы в синтезе аминокислот и пептидов.



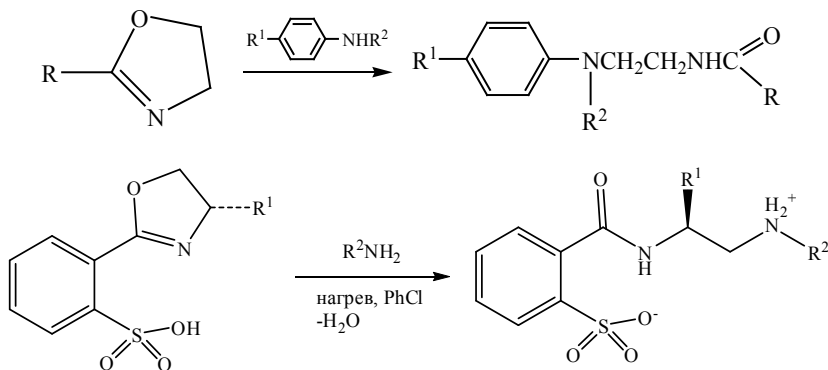
Известны случаи относительной пассивности оксазолиновых фрагментов в кислых средах, приводящих к превращениям заместителей. В частности, под действием кислот Льюиса происходит перегруппировка Кляйзена в молекуле оксазолина (**5.208**, $R^{S,R} = \text{Me}$, $R^R = \text{H}$, $R^S = i\text{-Pr}$) [177]:



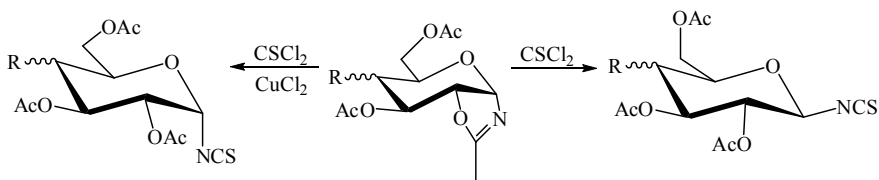
В качестве деблокирующих агентов используются другие протонсодержащие реагенты HX (NH_3 , PhSH, AcSH) [178].



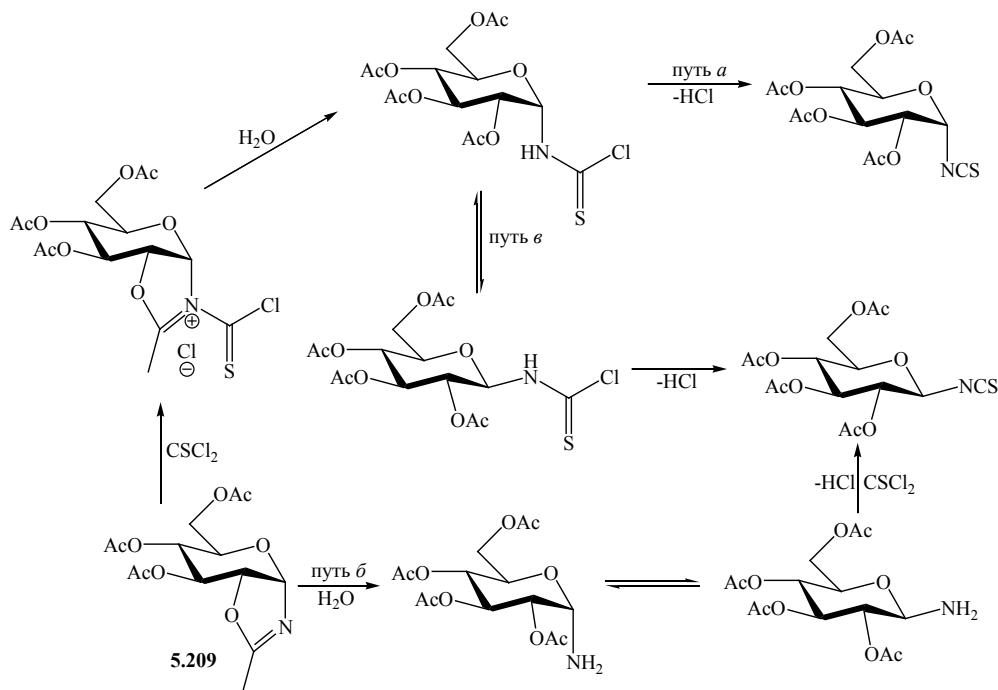
Сходным образом с оксазолинами реагируют фенолы и амины [12; 179]:



В работе [79] описаны синтезы α - и β -гликозилизотиоцианатов через оксазолиновые интермедиаты. В присутствии некоторых аддитивов взаимодействие оксазолинов с тиофосгеном меняется в конформационном плане за счет вклада аномерного эффекта.

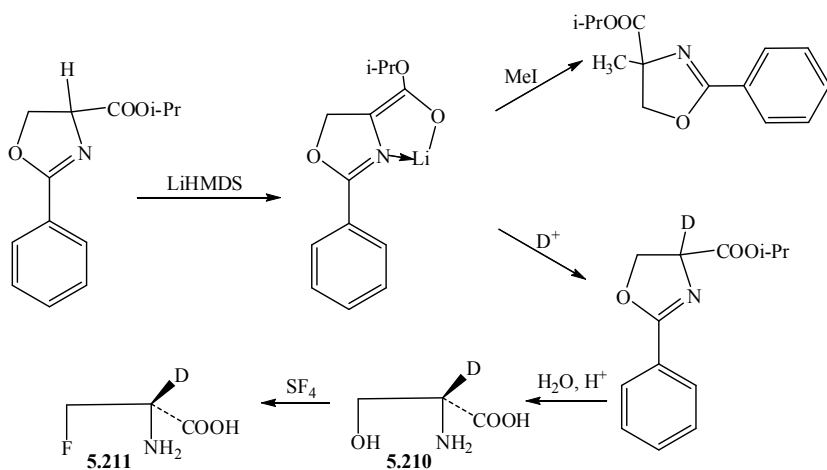


Ниже приведена возможная схема превращения глюкооксазолина (**5.209**) в гликозилизотиоцианаты:

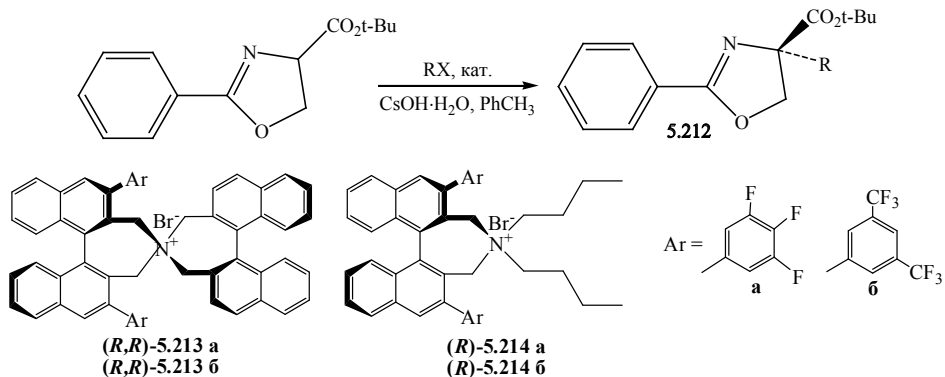


5.4.2. Введение алкильных, алкенильных и алкинильных остатков

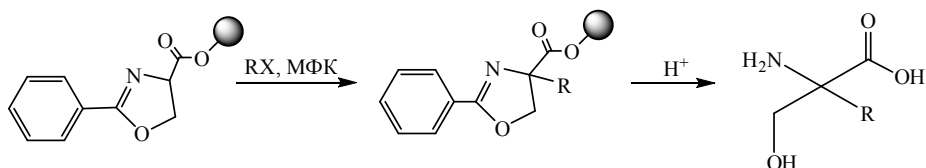
Эти реакции широко известны, поскольку с их помощью и в результате последующего гидролиза синтезируют биологически активные аминокислоты – предшественники биоактивных пептидомиметиков, например, (+)-конагенин [166]. Рейдер с сотр. осуществили метилирование, дейтерирование изопропил (*R,S*)-2-фенил-2-оксазолин-4-карбоксилата, гидролиз дейтерированного продукта привел к получению оптически чистой (> 99.8 %) аминокислоте (> 98 % ее) [180]. Фторирование первичного спирта (5.210) четырехфтористой серой приводит к антибиотику (*S*)-3-фтораланин-2D (флидаланину, 5.211).



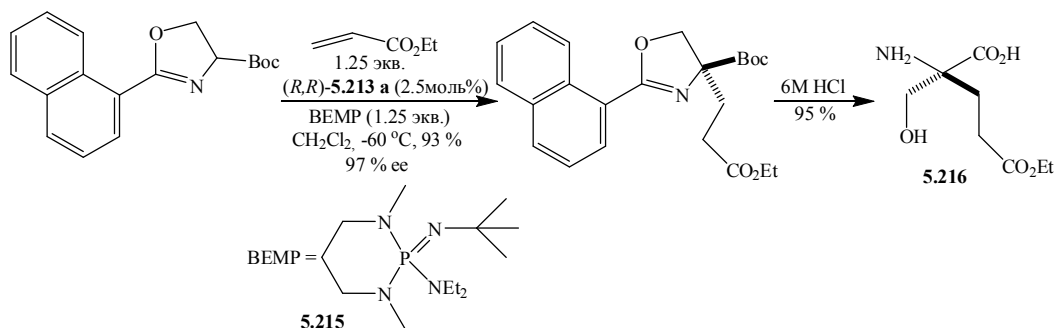
В условиях межфазного катализа получены производные α -метилсерина (5.212, $\text{R} = \text{Me}, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}, \text{CH}_2\text{Ph}$). В качестве основания использован $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, наилучшим растворителем оказался толуол, катализаторами – четвертичные аммониевые соли (*R,R*)-(5.213 а, б), (*R*)-(5.214 а, б) [166; 181].



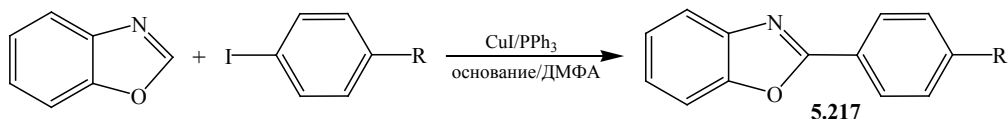
Подобные реакции проводят в условиях твердофазного синтеза [182].



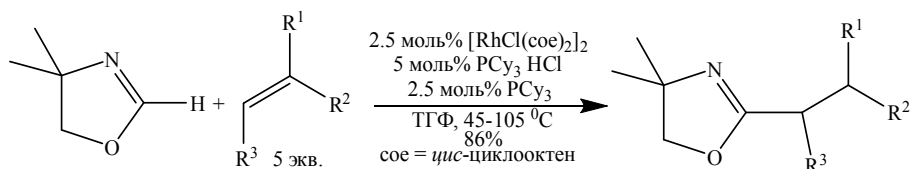
С помощью катализатора (**5.213 a**) и основания ВЕМР (**5.215**) разработан метод синтеза оптически активной аминокислоты (**5.216**) [19; 183].



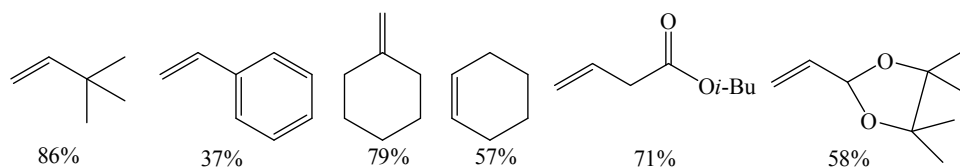
Отсутствие заместителей у C²-атома цикла превращает его в наиболее подходящий атакуемый центр, в качестве катализатора прямого арилирования бензоксазолов выступают соединения меди, в качестве оснований – карбонаты и фосфаты натрия и калия, продукты арилирования (**5.217**, R = H, Cl, Br, OMe, CO₂Me, CN) получены с выходом до 90 % [184].



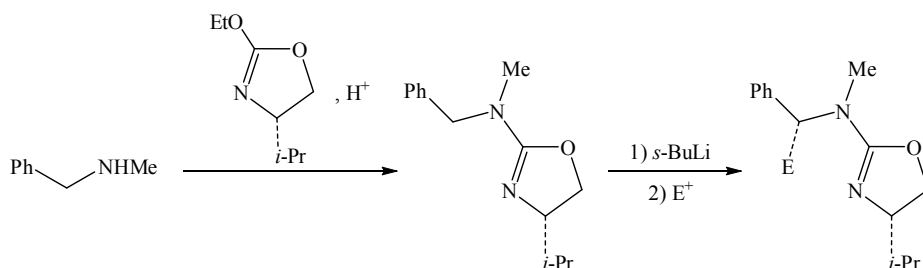
Во второе положение оксазолинового цикла наблюдается атака молекул замещенных алкенов в условиях каталитического содействия соединений родия [185].



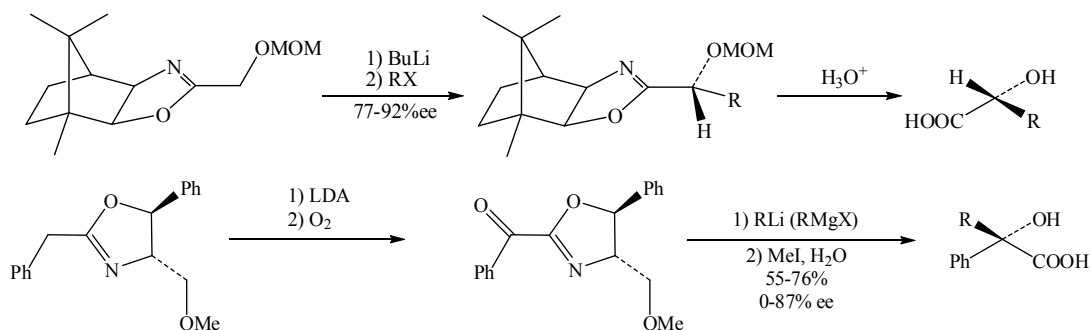
В качестве алкилирующих агентов исследована обширная группа алкенов:



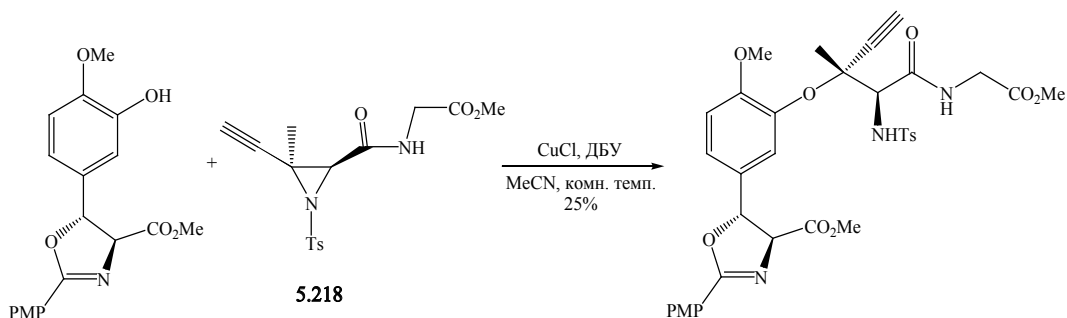
Наличие в положении С²-оксазолинового фрагмента подходящей уходящей группы делает возможным замещение на аминогруппу в присутствии кислоты; подобные реакции часто являются одним из этапов асимметрического синтеза органических соединений [13; 186].

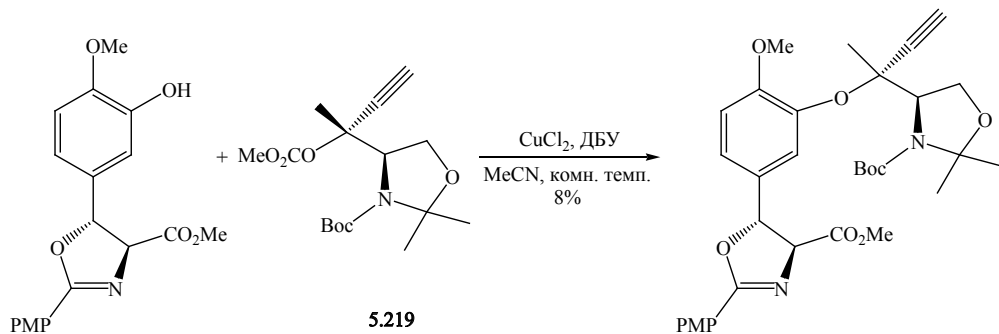


Создание хирального центра на периферии оксазолинового субстрата под действием сильных оснований, как это показано в последней схеме, одна из наиболее распространенных реакций замещенных оксазолинов [12; 13; 186–190]:

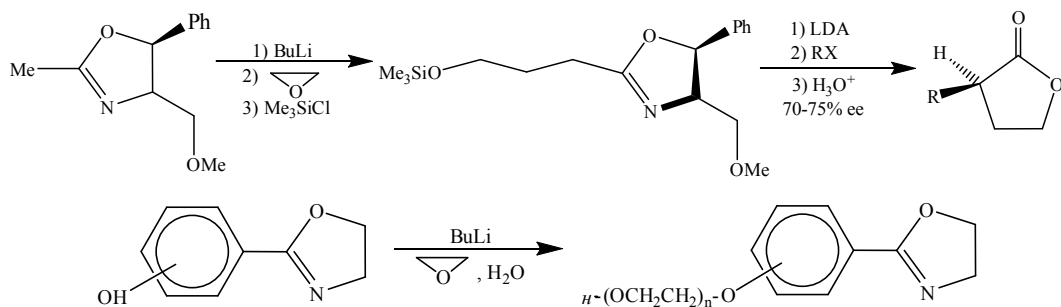


Алкилирование протекает в ряде случаев с вовлечением этинилсодержащих реагентов (**5.218**, **5.219**) и сохранением оксазолинового фрагмента [165]. В последнем случае получено соединение, включающее дополнительно оксазолиновый фрагмент.

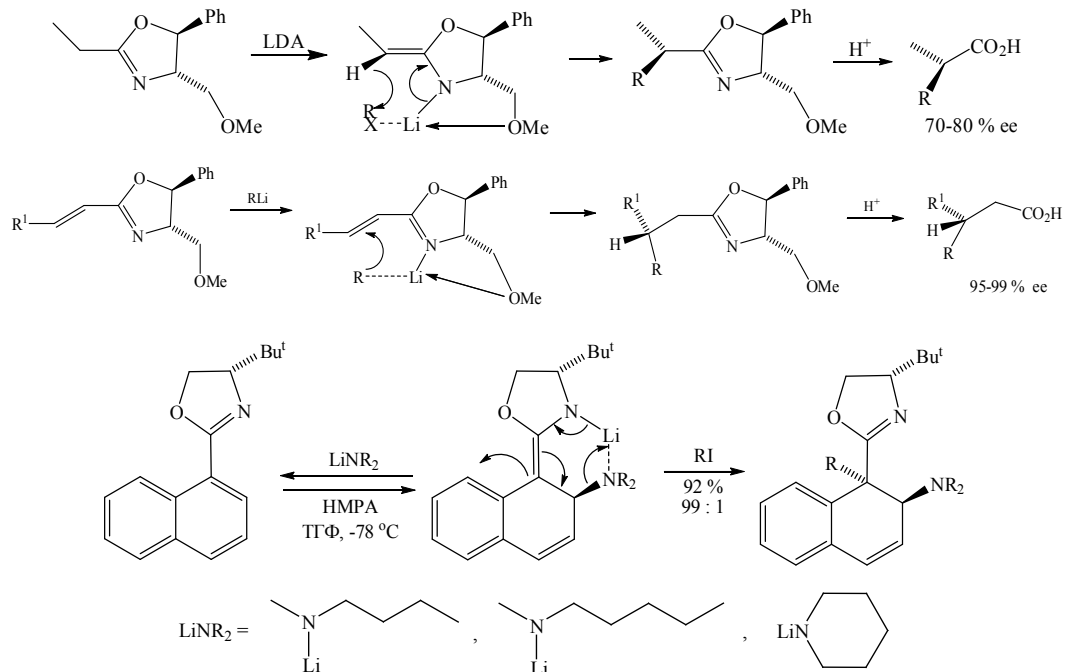




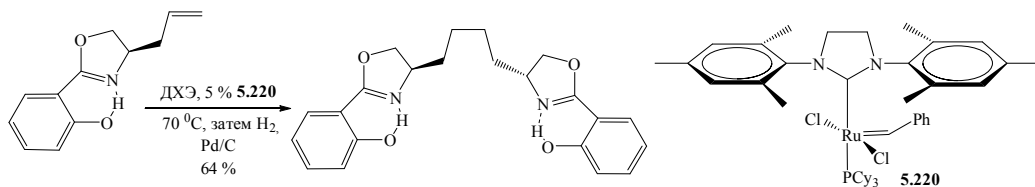
В качестве алкилирующих реагентов выступают эпoxidные соединения [12; 189].



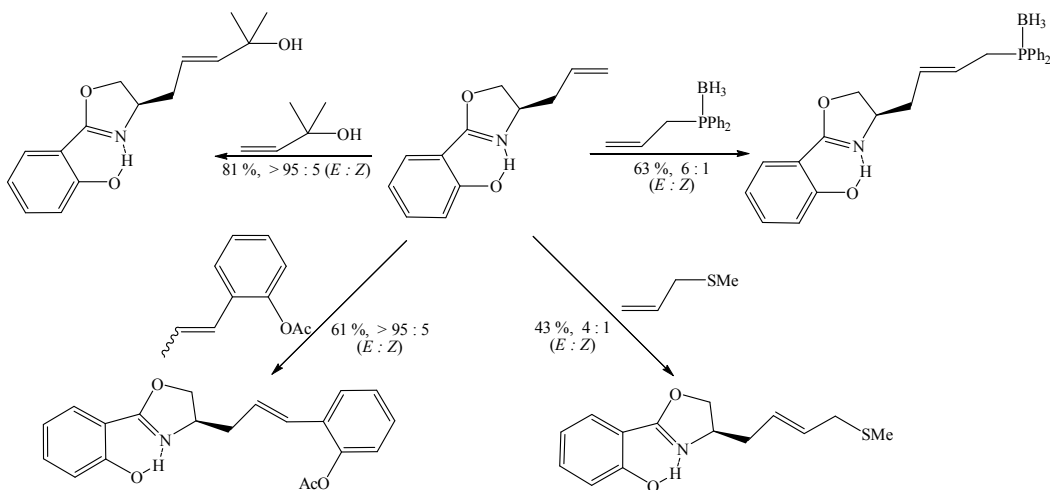
Механизм этой важной реакции рассмотрен в работах А. Мейера [188, 189]. Несколько схем, отражающих алкилирование субстратов различного состава и строения, приведено далее:



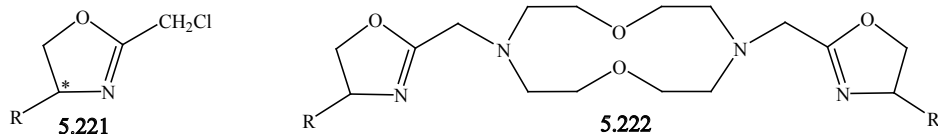
Алкилирование в боковую цепь, как и введение алкильных групп в цикл, легко протекает в присутствии рутениевого катализатора (5.220) [187]:



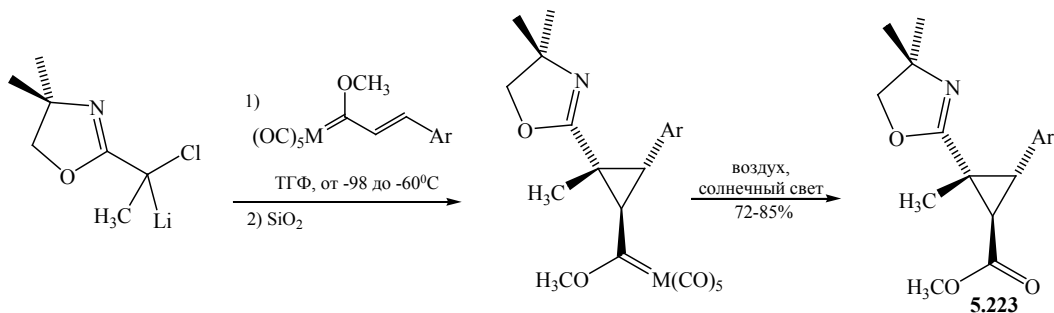
Эта реакция нашла широкое синтетическое применение и позволила ввести в молекулы замещенных оксазолинов разнообразные функциональные группы [187].



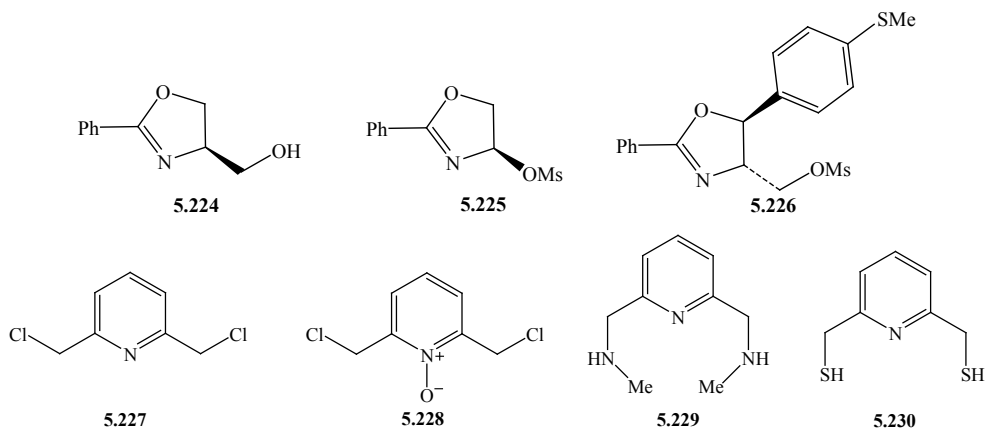
За счет периферийных групп протекали и другие реакции замещенных оксазолинов. Большое количество интересных и практически важных продуктов получено превращением (4*S*)-4-*R*-2-хлорметил-оксазолинов (**5.221**, *R* = Ph, *i*-Pr, *i*-Bu) [191]. Конденсацией (**5.221**) с 1,7-диаза-12-краун-4 в ацетонитриле в присутствии карбоната калия получено соединение (**5.222**), нашедшее применение в качестве лиганда в реакциях асимметрического синтеза.



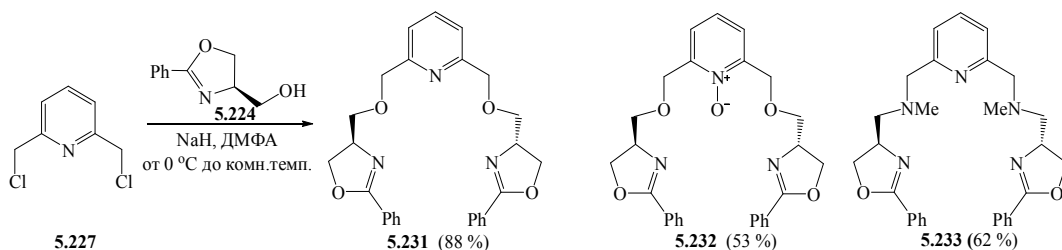
Конденсация метилированных хлороксазолинов с карбеновыми комплексами Фишера открыла синтетический путь к замещенным циклопропанам (**5.223**, Ar = Ph, 4- MeOC_6H_4 , 2-фурил). Одинаково хорошо проявили себя комплексы хрома и вольфрама [192].



Большая группа хиральных пентадентатных *бис*(оксазолиновых) лигандов синтезирована в реакциях нуклеофильного замещения с участием замещенных оксазолинов (**5.224–5.226**) и пиридин (**5.227–5.230**), фенол-, анизолсодержащих строительных блоков [60].

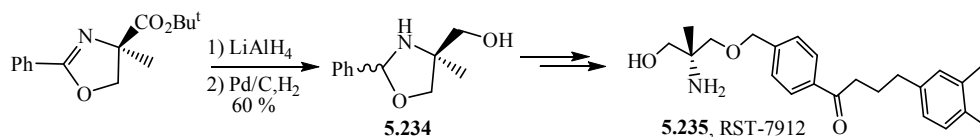


Лиганды (**5.231–5.233** и др.) получены взаимодействием соединений указанных групп в присутствии гидроксида натрия:

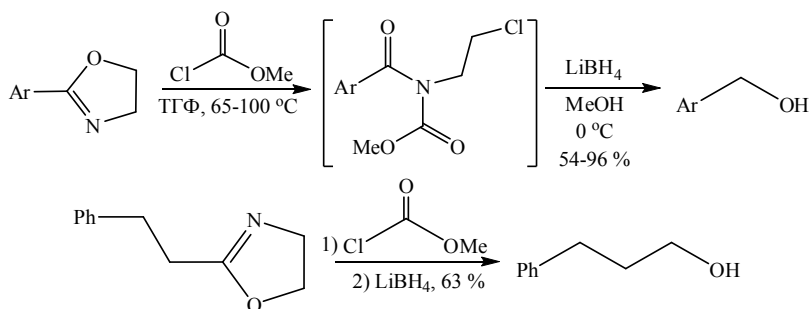


5.4.3. Восстановление и окисление

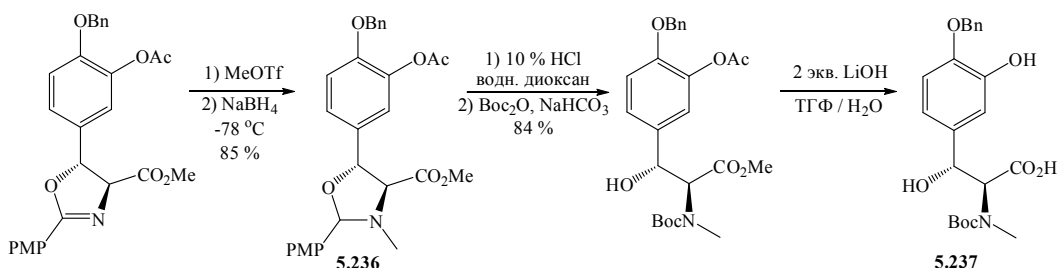
Наиболее широко используемыми восстановителями в современной органической химии являются комплексные гидриды металлов. До настоящего времени нет свидетельств о раскрытии оксазолинов алюмогидридом лития [8; 12]. В [166] показано, что даже последовательные действия алюмогидрида и каталитического гидрирования не приводят к рециклизации, но завершаются превращением оксазолина в оксазолидин (**5.234**) – ключевой интермедиат синтеза аминоспирта (**5.235**, RST-7912), проявляющего иммуносупрессивную активность.



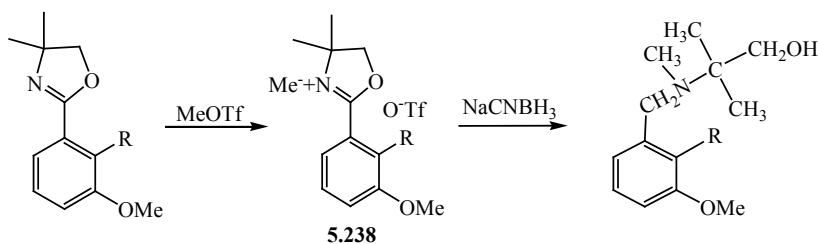
Согласно давним источникам [7], восстановление оксазолов по Буво и Блану (Na, C₅H₁₁OH, кипячение) сопровождается расщеплением оксазолинового кольца. Алюмогидрид лития и другие гидриды используют обычно для превращения карбалкоксигруппы в окружении оксазолинового фрагмента в гидроксиметильные [8; 193]. В 2008 г. было получено подтверждение, что оксазолины можно рассматривать как прекурсоры в синтезах первичных спиртов [194].



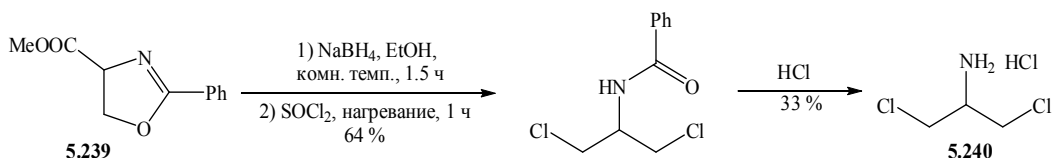
Восстановление оксазолинов борогидридом натрия приводит к получению различных продуктов. В мягких условиях действие борогидрида натрия завершается образованием оксазолидина (**5.236**) и далее после гидролиза замещенной аминокислоты (**5.237**) [165]:



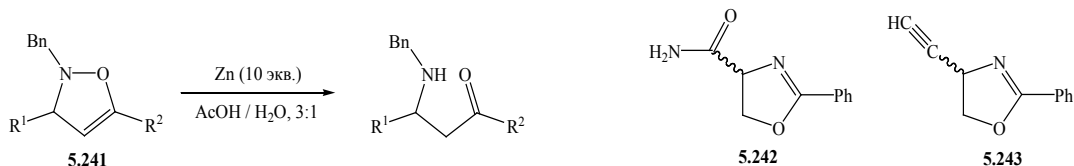
В качестве восстановителей испытаны также боран, борогидрид калия, диизобутилалюмогидрид лития (DIBALH) и др. [12]. Приведенные данные позволяют отметить положительное влияние образования четвертичной соли (**5.238**) оксазолина на лёгкость раскрытия цикла, вероятно, из-за роста электрофильного характера цикла, определяющего его активность по отношению к нуклеофильному восстановителю.



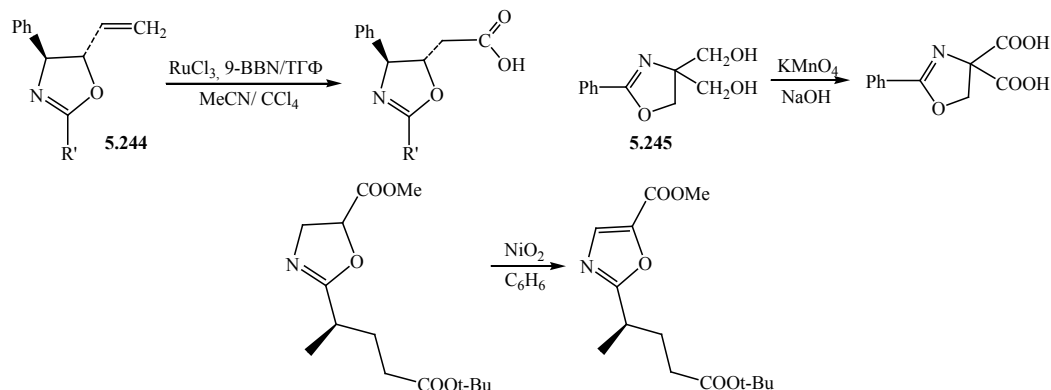
Полученный из серина оксазолин (**5.239**) превращен в амин (**5.240**), который наряду с его аналогами протестирован в качестве активных мужских противозачаточных средств [17]:



Отметим, что изомерные оксазолинам дигидроизоксазолы (**5.241**) восстановлены в приведенных условиях в β -аминокетоны [195]. Оказались неудачными попытки получения 2,3-диаминопропанола при восстановлении оксазолинов (**5.242**, **5.243**) [75; 196]. Авторы связывают замеченные трудности с комплексообразованием соединений в реакционной среде.

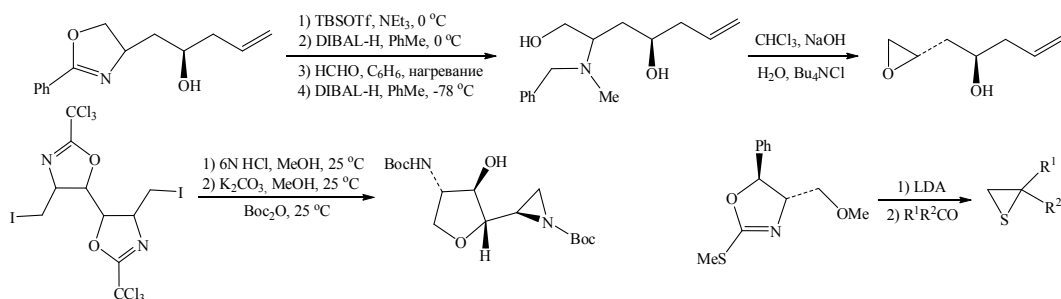


Окисление оксазолинов в мягких условиях обычно приводит к трансформации заместителя в цикле [12; 197]; оксазолины (5.244, R' = Me, SMe, *i*-Pr, *i*-Bu, Ph) и соединение (5.245) – превращены в кислоты; действие двуокиси никеля приводит к получению оксазолов [12].

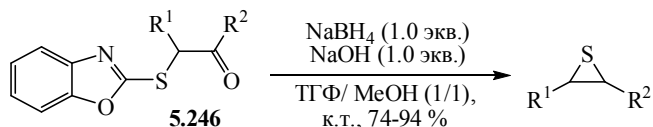


5.4.4. Превращение оксазолинов в другие гетероциклические системы

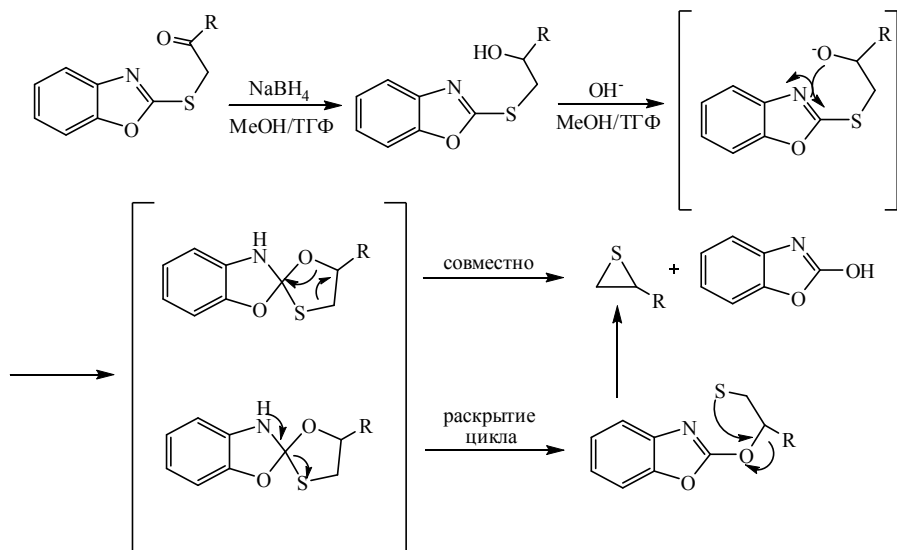
Разработка возможностей превращения одних гетероциклов в другие гетероциклические системы является одним из наиболее интересных и важных направлений органической химии. В последние годы достигнуты заметные успехи в изучении превращения оксазолинов в циклы с различными гетероатомами и разной величиной; появились даже обзорные работы по этому вопросу [4; 5; 13; 189; 198]. Разработаны методы получения трёхчленных гетероциклов – оксиранов, азиридинов, тиранов [199–202].



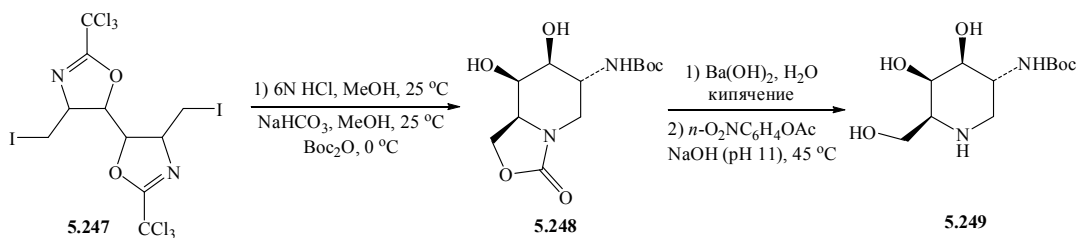
Для получения тиранов использованы α- и/или β-замещенные бензоксазолил-β-кетосульфиды (5.246, R¹ = H, Me, Ph, R² = Ph, 2-Nf) (борогидриды натрия). Тираны получены в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров (от 2 : 1 до 7 : 1) [202].



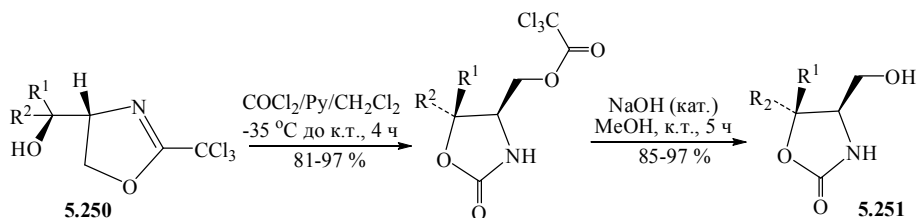
Нижe представлен предполагаемый механизм реакции:



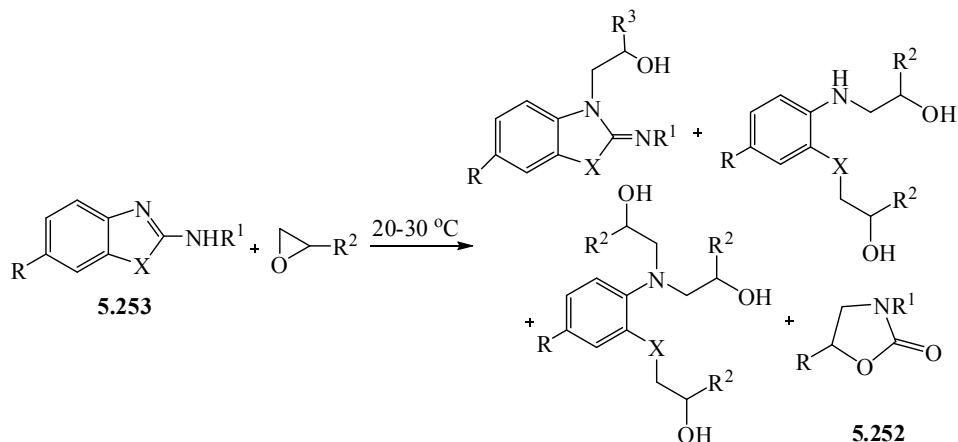
В работе [201] описаны гидролитические превращения *мезо*-бисоксазолина (5.247), приводящие к оксазолидинону (5.248) и пиперидину (5.249) с умеренной селективностью.



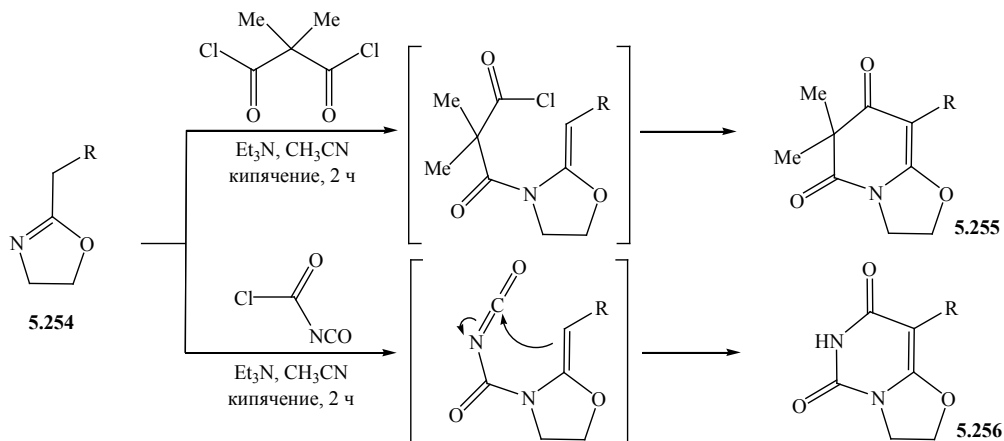
Превращение оксазолина (5.250, $R^1, R^2 = \text{H, Ph, } n\text{-C}_3\text{H}_7$) в оксазолидиноны (5.251) описано в [147].



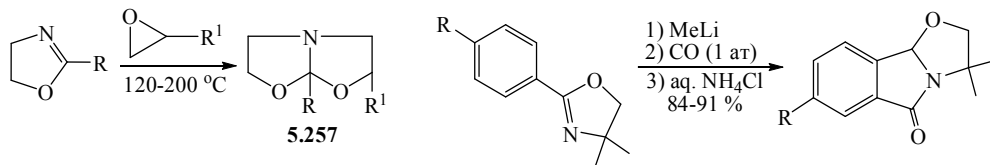
Оксазолидинон (5.252) получен в качестве побочного продукта в реакциях этилен- и пропиленоксидов с 2-аминобензоксазолами и 2-аминобензотиазолами (5.253, $R = \text{H, Alk, OAlk, Hal}$; $R^1 = \text{H, Alk, Ac, Ph}$; $R^2 = \text{H, Me}$; $X = \text{O, S}$) в протонных растворителях [203].



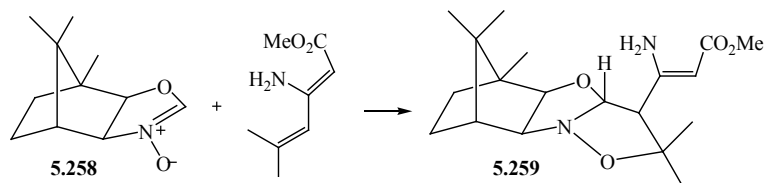
Взаимодействием 2-алкил-1,3-оксазолина (5.254) с карбонилхлоридами замещенных малоновых кислот и N-хлоркарбонилизоцианатом получены бициклические соединения (5.255, 5.256, R = H, Me) включающие оксазолидиновые фрагменты [33]:



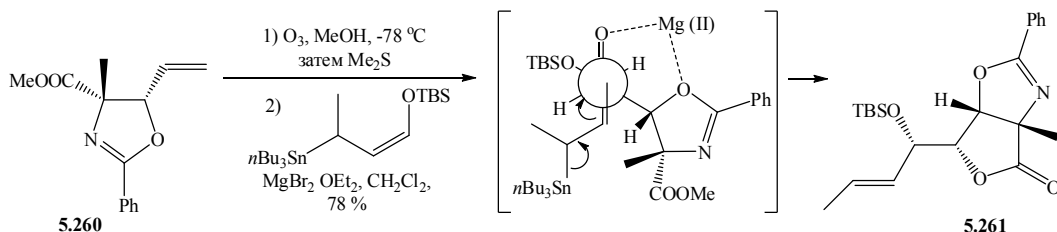
Взаимодействие с эпоксидами в инертной атмосфере приводит к 4,6-диокса-1-азабицикло[3.3.0]октану (5.257) [12]. Полициклическая система с оксазолидиновым фрагментом получена также в [204].



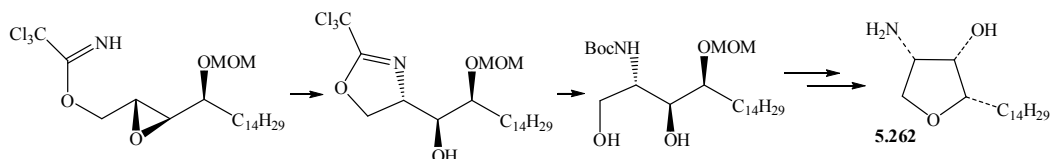
Различные полициклические системы с оксазолидиновым и изоксазолидиновыми ядрами в энантимерно чистом виде получены на основе внутримолекулярной реакции диенового синтеза нитрона (5.258). Селективное экзо-присоединение N-оксида к тризамещенному алкену приводит к получению продукта (5.259) [5; 23; 205].



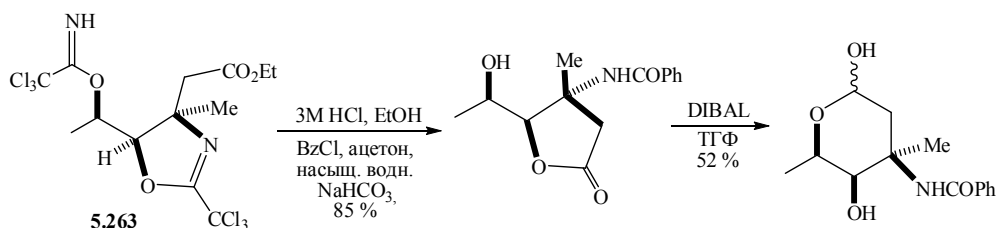
Окислительное алкилирование винилоксазолина (**5.260**) трансформирует его в бициклическую систему (**5.261**) [21].



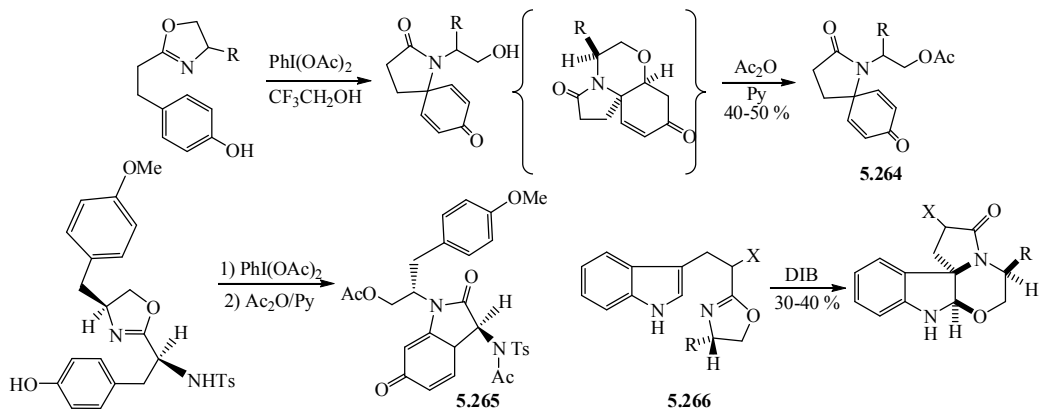
Описан стереоселективный синтез энантиомерных форм жаспина В (**5.262**) – природного соединения с тетрагидрофурановым фрагментом [206].



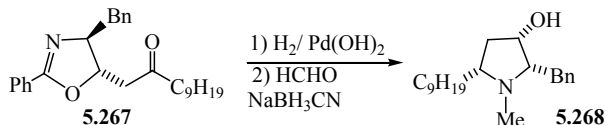
Оксазолин (**5.263**) гидролизован с образованием кислородсодержащих гетероциклов [128].



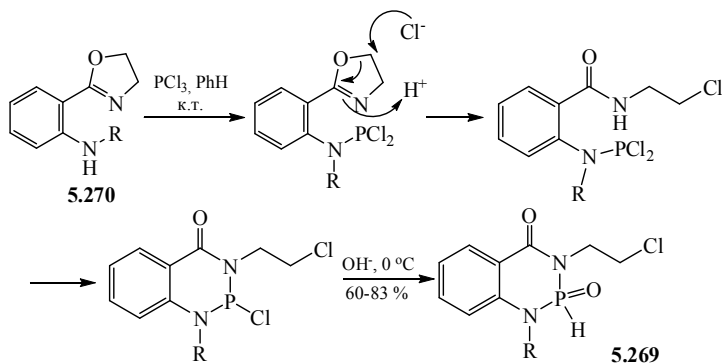
Синтез гетероциклических природных продуктов привёл и к другим полициклическим системам (**5.264**, **5.265**) [4]. Циклизация индолсодержащих оксазолинов (**5.266**) проведена с участием 1,3-дифенилизобензофурана (DIB) [4].



Оксазолин (**5.267**) использован в качестве ключевого интермедиата в полном синтезе сильного противогрибкового агента (+)-преуссина (**5.268**) [136].



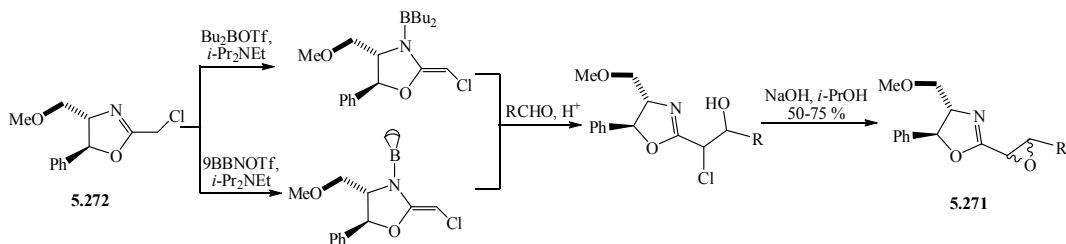
В работе [207] описано получение фосфорсодержащих гетероциклов (**5.269**) на основе оксазолинов (**5.270**, R = Me, Et, *n*-Pr, CH₂CO₂Et).



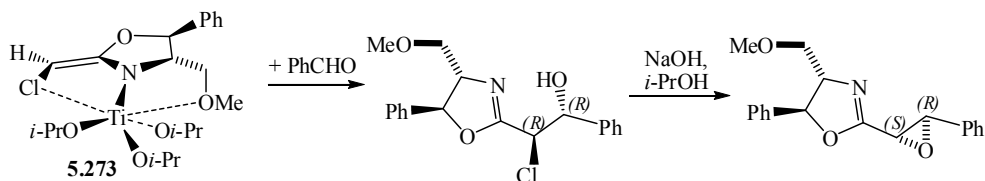
5.5. ОКСИРАНИЛОКСАЗОЛИНЫ. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА

Многообещающими интермедиатами в органической химии являются оксиранилоксазолины, поскольку удаление любого из гетероциклических фрагментов приводит к ценным гетероциклическим соединениям – ацильным и другим производным оксиранов или оксазолинам с функционализированными заместителями [208; 209]. В последние годы разработаны пути превращения оксиранилоксазолинов с участием обоих фрагментов, приводящего к новым гетероциклическим системам [210].

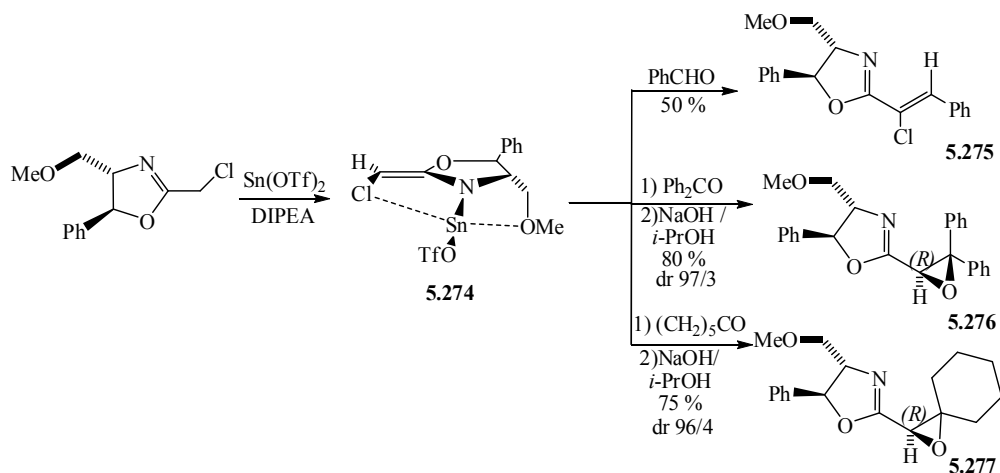
Высоко диастерео- и энантиоселективный синтез оксазолинилоксаранов (**5.271**, R = Ph, *i*-Pr и др.) осуществлен Флорио с сотр. [172] путем сочетания альдегидов с титан-азоенолятами, полученными из оксазолина (**5.272**).



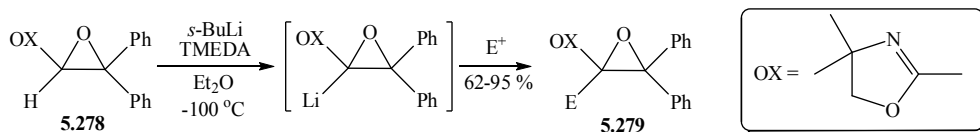
Отношение *транс/цис* изомеров (90–95 : 10–5), и строгая 1*S*,2*R*-конфигурация эпоксидов достигается, по мнению авторов, благодаря *E*-конфигурации комплекса (**5.273**) и течению реакции через переходное состояние Циммермана – Трекслера.



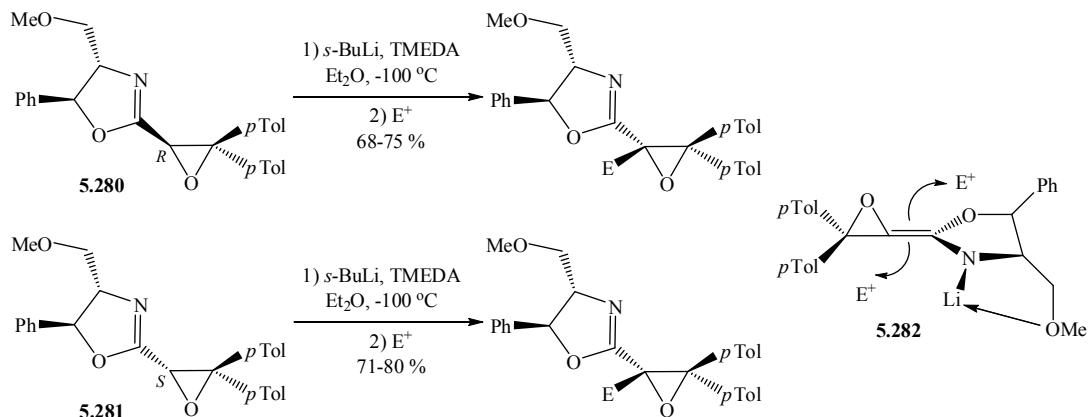
Показана возможность протекания реакции с худшими показателями стереоселективности (*транс* : *цис* = 80 : 20) при использовании соединений алюминия. Напротив, реакция азоенолята (**5.274**), полученного действием Sn(OTf)₂ и диизопропилэтиламина, с бензальдегидом приводит к образованию замещённого стирила (**5.275**), а взаимодействие с бензофеноном и циклогексаном к би- и трициклическим соединениям (**5.276**, **5.277**) с исключительно высокой селективностью.



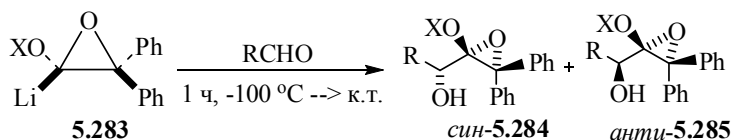
Флорио с сотр. выполнены исследования по алкилированию бициклических систем (**5.278**), в которых фрагмент оксазолина, связанного с эпоксидным циклом, способствует эффективной стабилизации аниона-интермедиата при введении атома лития [20; 162; 180; 208]. При этом получены соединения (**5.279**, E = SiMe₃, Me, аллил и др.)



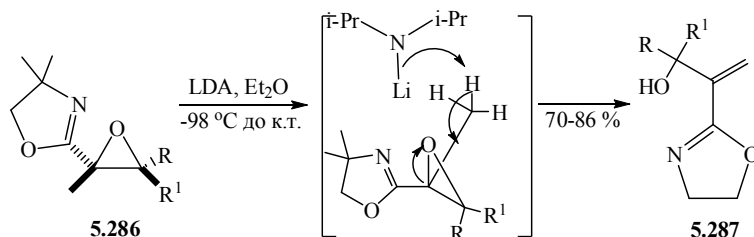
Выявлены стереохимические закономерности алкилирования (E = Me, D) оксазолинов (**5.280**, **5.281**) с дополнительным оксирановым фрагментом [20; 211]. Диастереоизомер (**5.280**), содержащий *R*-стереогенный центр в молекуле оксирана, подвергается эпимеризации по данному центру в отличие от более стабильного *S*-центра в молекуле диастереомера (**5.281**). Замеченные отличия в конфигурационной стабильности объяснены авторами образованием промежуточного азоенолята (**5.282**), представляющего собой напряженное эпоксидное производное аллена, в котором электрофильная атака осуществляется из наименее стерически загруженной области пространства [211].



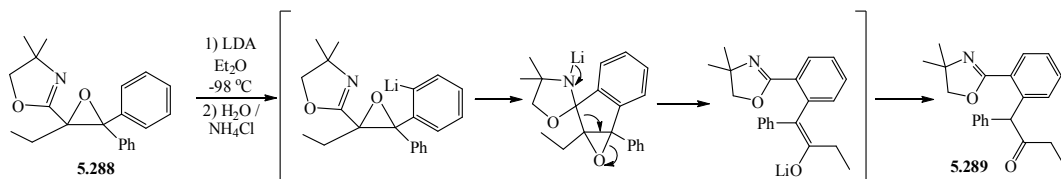
Описаны реакции литийсодержащего интермедиата (**5.283**) с альдегидами [209], приводящие к смесям стереоизомерных алкоholes (**5.284**, **5.285**, R = Me, *i*-Pr, Ph).



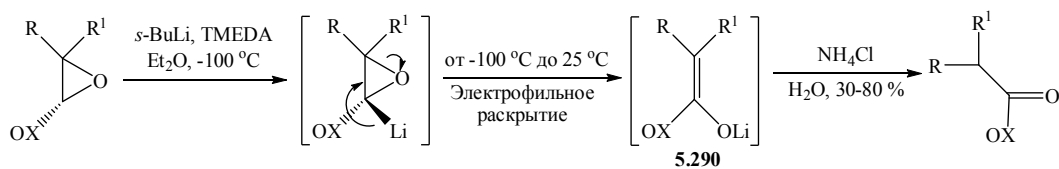
Описаны реакции оксазолинилоксиранов, сопровождающиеся трансформацией эпексидного цикла. В [198; 212] изучена изомеризация соединения (5.286) под действием литийдиизопропиламида, приводящая к образованию аллилового алко-голя (5.287).



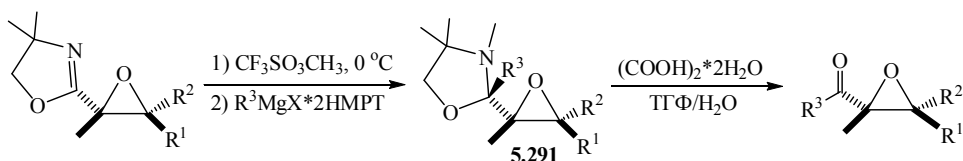
Напротив, арилзамещённый эпексид (5.288) в исходных условиях претер-певает изомеризацию в кетон (5.289) [213]. Согласованный механизм включает *о*-литомирование арильной группы с участием оксазолиновой системы и промежу-точным образованием оксазолидина и далее кетона (5.289). Авторами отмечено, что электроноакцепторные группы в бензольном кольце способствуют, а электро-нодонорные препятствуют протеканию реакции [198].



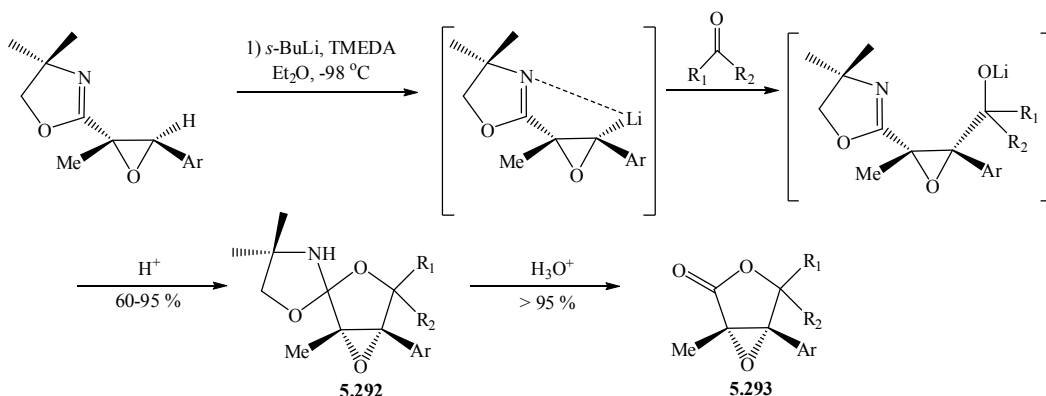
Карбонилсодержащие соединения образуются также под действием других осно-ваний *s*-BuLi, *n*-BuLi [2; 208; 214]. Енолят (5.290) формируется при β -раскрытии эпексидного цикла. Видимо, альтернативное α -раскрытие неблагоприятно из-за присутствия оксазолинового фрагмента [2; 208; 214]. В [214] показан высокий вы-ход кетонов в реакциях с *n*-BuLi.



Реакция может сочетаться с алкилированием оксазолинового фрагмента дей-ствием реагентов Гриньяра. В качестве устойчивых интермедиатов получены соот-ветствующие оксазолидины (5.291, $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^3 = \text{Ph}$, Me, H) [208; 209].



В [210] авторы сообщили об использовании карбонильных соединений в качестве ловушки для оксазолинсодержащих эпоксидов. Видимо, оксазолиновый фрагмент стабилизирует переходное состояние реакции за счет комплексообразования атома азота гетероцикла с внедренным атомом лития. Последующее деблокирование оксазолидинового фрагмента в интермедиате (**5.292**) приводит к ценным α,β -эпокси- γ -бутиролактонам (**5.293**, $R^1, R^2 = \text{H}$, алкил, фенил).

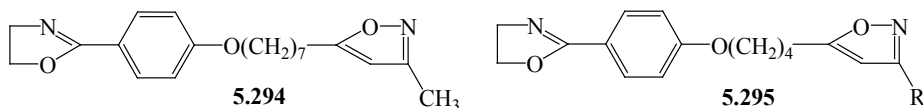


5.6. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОКСАЗОЛИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

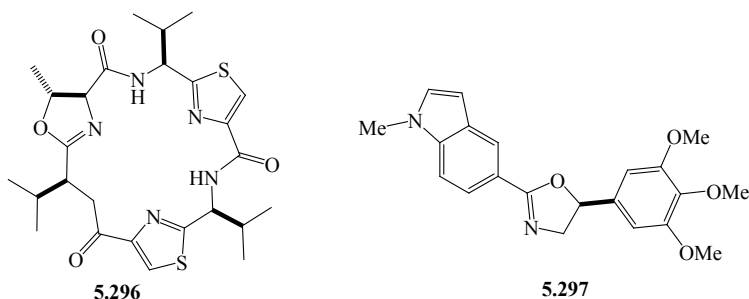
Превращение аминспиртов в оксазолины вызывает особый интерес в течение последних десятилетий благодаря многостороннему использованию этих соединений в качестве лекарств и синтонов для их получения [2; 215], в качестве структурных фрагментов, служащих для защиты реакционных центров, а также в качестве координирующих лигандов в разнообразных каталитических реакциях, при этом последнее направление в настоящее время является преобладающим [13; 22].

В работе [75] приведены основные направления создания лекарственных средств, включающих оксазолиновые фрагменты или полученных превращением этих соединений. К ним относится разработка ингибиторов глюкозидазы, цереброзидов, синтез антибиотиков и противораковых агентов [216].

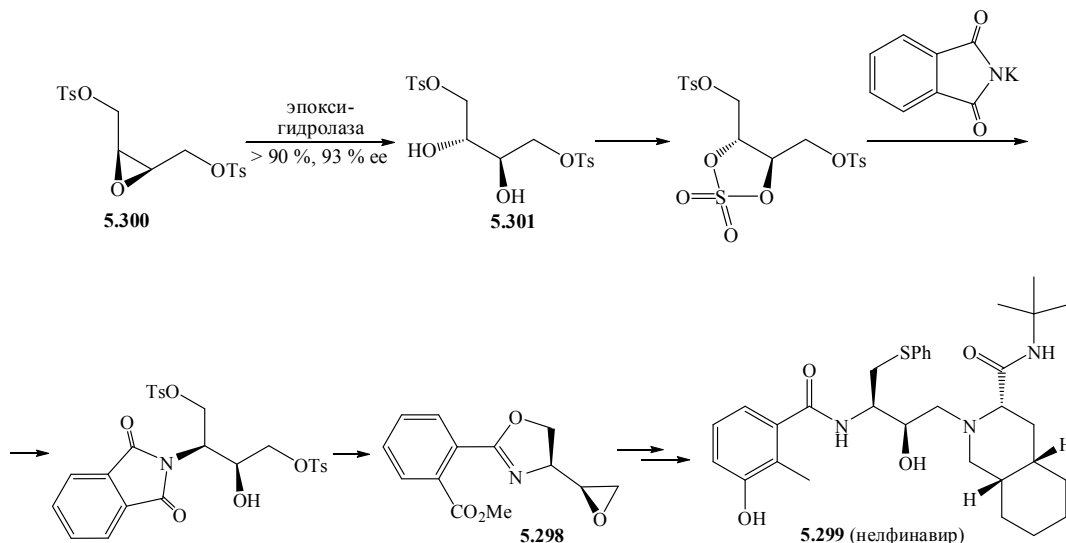
Показано, что ряд соединений, включающих оксазолиновые и изоксазолиновые фрагменты (**5.294**, **5.295**), обнаружили активность против HRV-2 и HRV-14 [217].



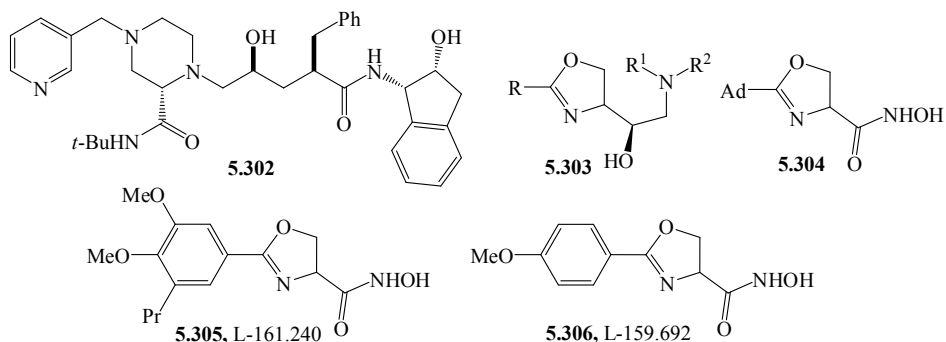
Цитотоксический агент бистрамид Е (**5.296**) и ингибитор полимеризации тубулина А-289099 (**5.297**) включают оксазолиновые фрагменты [106].



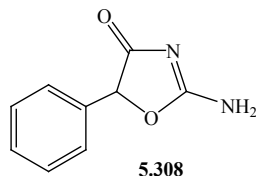
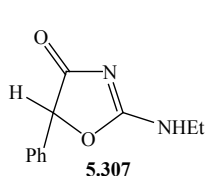
Образование и превращение оксазолина (**5.298**) лежит в основе синтеза анти-ВИЧ препарата нелфинавира (вирацепта) (**5.299**) [218]. Синтез этого лекарства базируется на десимметризации под действием эпоксидгидролазы оксирана (**5.300**), приводящей к (*R,R*)-диолу (**5.301**) с выходом 90 % и оптической чистотой 93 % ee. Диол (**5.301**) является ключевым интермедиатом в синтезе нелфинавира (**5.299**):



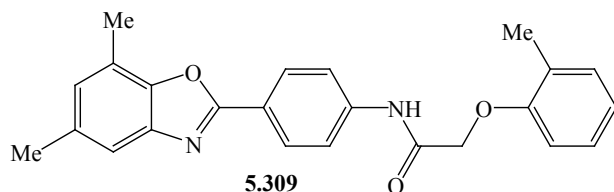
Известный ингибитор ВИЧ-протеазы L-735.524 (**5.302**) получают превращением соответствующего оксазолина [144]. В синтезе биологически активных соединений этой группы использованы интермедиаты со структурой (**5.303**, R, R¹, R² = H, алкил, арил, гетероарил, аралкил и др.) [219]. В работе [75] описан синтез оптически активных 2-алкил-2-оксазолин-4-карбоксамидо-N-сульфонилпроизводных, которые предложены в качестве антибактериальных агентов для лечения туберкулёза и других болезней. Оксазолиновые гидроксаматы с различными заместителями (**5.304–5.306**) исследованы как ингибиторы УДФ-3-0-[R-3-гидроксимиристоил]-GlcNAc-деацетилазы (LpxC) *Escherichia coli*, катализирующей вторую стадию биосинтеза липида в грамотрицательных бактериях. Исследование соединений обнаружило чёткую корреляцию между фермент-ингибирующей и антибактериальной активностью [51].



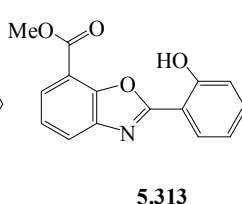
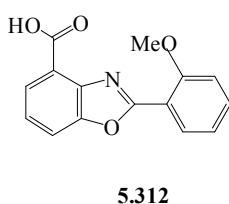
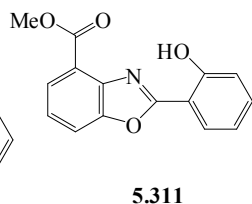
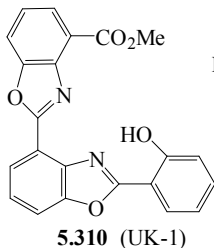
Оксазоновые ядра входят в состав антитрихомонадного лекарственного средства фенозолон (**5.307**) и психоэнергетика пемолина (**5.308**).



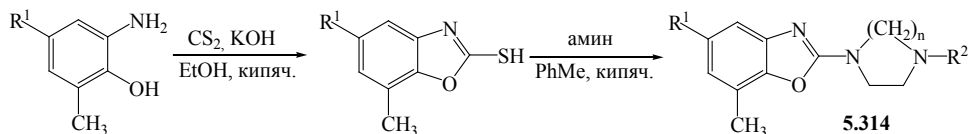
В многочисленных исследованиях последнего десятилетия подтверждена антимикробная активность родственных оксазолинам бензоксазолов [220–225]. Микробиологическая активность *in vitro* соединений этой группы против грамположительных и грамотрицательных бактерий; ряд образцов по активности превышает тетрациклин и стрептомицин по отношению к *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка) [220]. Один из арилбензоксазолов (**5.309**) проявил свойства ингибиторов СЕТР (Cholesteryl ester transfer protein) [59] и нашел применение в лечении болезней сердца.



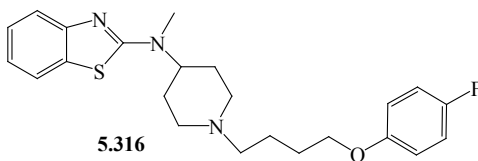
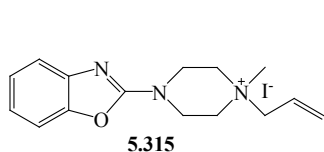
Представители этой группы активно изучаются в последние годы как противоопухолевые агенты [167; 169; 226; 227]. Препарат УК-1 (**5.310**) имеет широкий спектр биологического действия, используется при лечении лейкемии, лимфомы и др. Его аналоги (**5.311–5.313**) также относятся к цитотоксическим агентам.



В [227] описана новая группа терапевтических агентов этой группы (**5.314**, $n = 2, 3$, $R^1, R^2 = H, CH_3, Cl$).

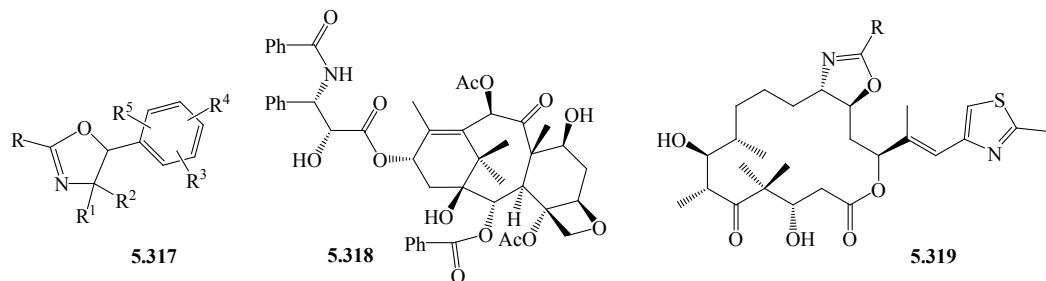


Соединение (**5.315**) обнаружило свойства агониста 5HT₃ рецептора, а бензтиазол (**5.316**) действует как антагонист Ca²⁺ каналов [109].



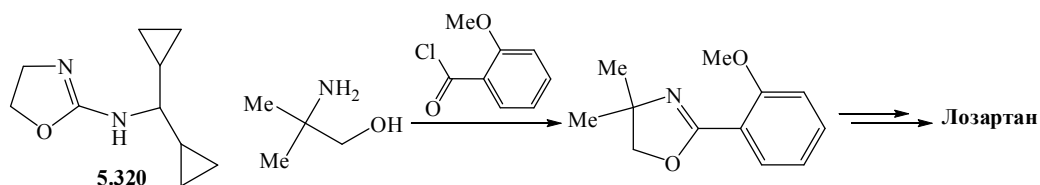
В [167] запатентованы противоопухолевые средства (**5.317**, $R =$ арил или гетероциклическая группа, $R^1, R^2 = H, Alk$, $R^3, R^4, R^5 = Alk, OAlk$ и др.). В работе [169]

описан хemoэнзиматический синтез природного противоракового средства таксола (**5.318**, паклитаксел) с использованием оксазолинового интермедиата, а в [228] – получение C^{12} - C^{13} -оксазолинового природного эпотилона А (**5.319**, R = Alk, Ar), для которого обнаружена *in vitro* и *in vivo* антипролиферативная активность [229].

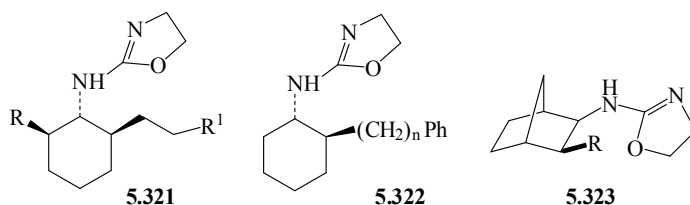


Разработаны фармацевтические составы, содержащие оксазолины, ингибирующие миграцию клеток Лангерганса [230], которые используют для профилактики и лечения экземы, дерматозов, аллергических, воспалительных, аутоиммунных заболеваний кожи и слизистых оболочек. В [231] представлена содержащая оксазолин митицидная композиция.

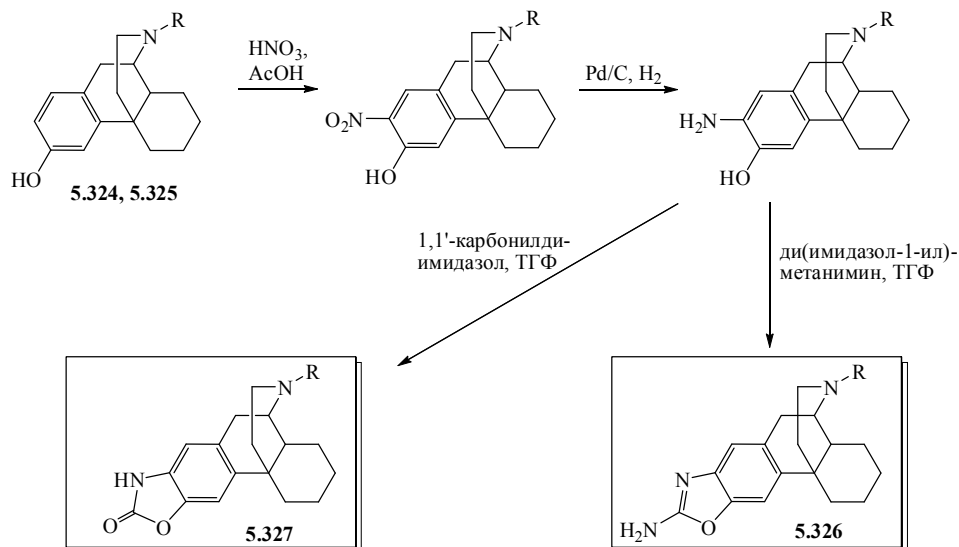
Оксазолиновый фрагмент входит в состав антигипертензивного препарата рилменадина (**5.320**) – агониста имидазолиновых рецепторов [18; 232]. К этой же группе относится препарат лозартан, синтез которого базируется на взаимодействии 2-амино-2-метил-1-пропанола с 2-метоксибензоилхлоридом [18].



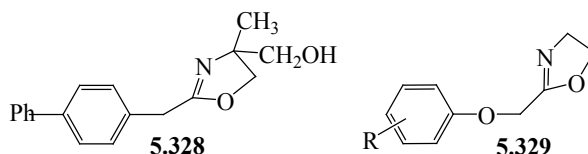
Группа оксазолинов (**5.321**, R, R¹ = H, Me; **5.322**, n = 0–3; **5.323**, R = Pr, CH₃Ph, (CH₂)₃Ph, CH₂–CH=CHPh) проявили себя как селективные агонисты α_2 -адренорецептора и могут представлять интерес как антигипертензивные, анальгетические агенты и анестетики для ветеринарии [121].



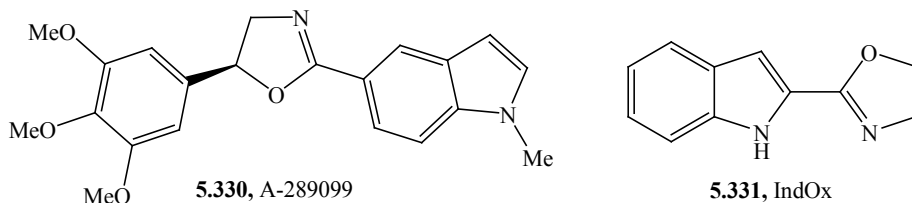
Из циклорфана и буторфана (**5.324** и **5.325**, R соответственно циклопропилметил и циклобутилметил) получена группа 2-аминооксазолов (**5.326**), оксазолонов (**5.327**), *in vitro* произведена оценка их сродства к μ , δ и κ -опиоидным рецепторам по сравнению с 2-аминотиазоловыми аналогами [233]. Опиоидные рецепторы (μ , δ и κ) распределены по центральной и периферической нервной системе и вовлечены в различные физиологические процессы, особенно связанные с анальгезией. Новые гетероциклические аналоги циклорфана и буторфана исследованы с целью поиска новых эффективных анальгетиков, препятствующих злоупотреблению кокаином. Лиганды (**5.326**, **5.327**) показали уменьшенное сродство к κ - и μ -рецепторам по сравнению с аминотиазоловыми морфинами. Активность соединений была оценена методикой связывания {35S} GTP γ S, которая подтвердила, что все эти лиганды являются κ -агонистами [233].



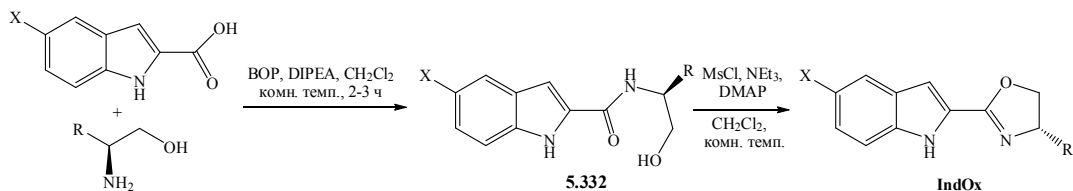
Высокую противовоспалительную активность проявили 2-(*n*-фенилбензил)-4-гидроксиметил-4-метилоксазолин (**5.328**) и его аналоги (**5.329**) [57; 234].



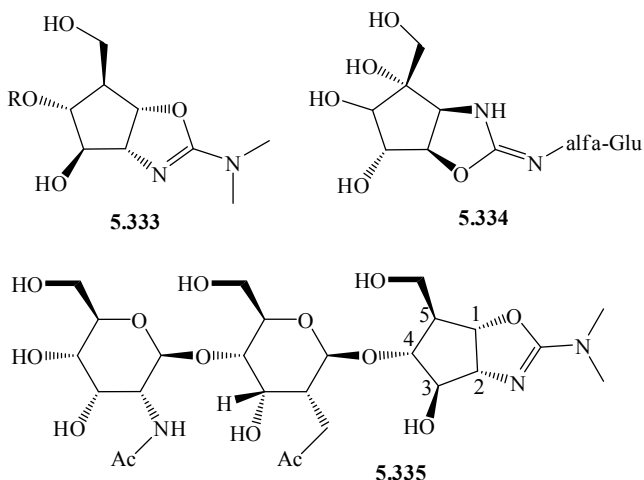
Для химиков представляют несомненный интерес индолилоксазолины благодаря их потенциальным медицинским и лигандным качествам [235]. На их основе сконструирована новая структурная группа соединений, представленная анти-неопластическим агентом А-289099 (**5.330**) [236; 237]. Было найдено, что ценность препарата зависит от возможности его получения в оптически активной форме. Учитывая актуальность дальнейшего конструирования энантиомерно чистых аналогов этого препарата, авторы [235] синтезировали оптически активные 2-индолил-2'-оксазолины (**5.331**, IndOx). Получение рацемической версии соответствующих структур описано ранее [238].



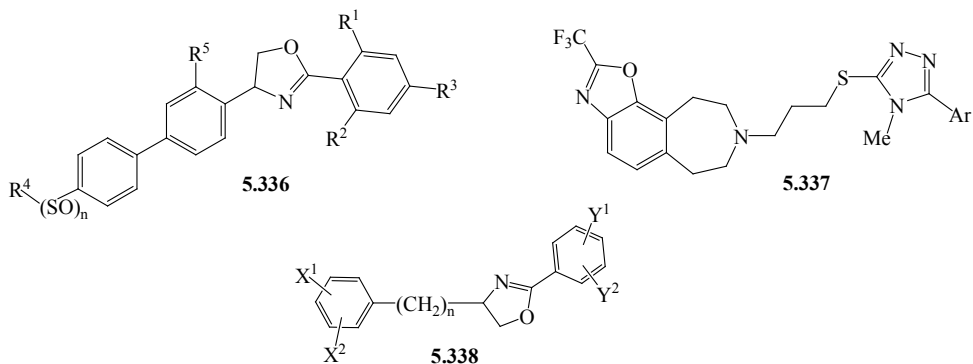
Амидоспирты (**5.332**, $X = H, OMe, Cl$, $R = Bn, t-Bu, i-Bu, Ph$) превращены в оксазолины в одну стадию без предварительной обработки основанием или нагревания.



Разработана стратегия синтеза ингибиторов аминоклопентитол-глюкозидазы; получен аллозамизолин в дополнение к известным селективным представителям этого семейства – аллозамидину (**5.333**), трехалостатину (**5.334**) и производному (**5.335**) соединения (**5.333**) [162].



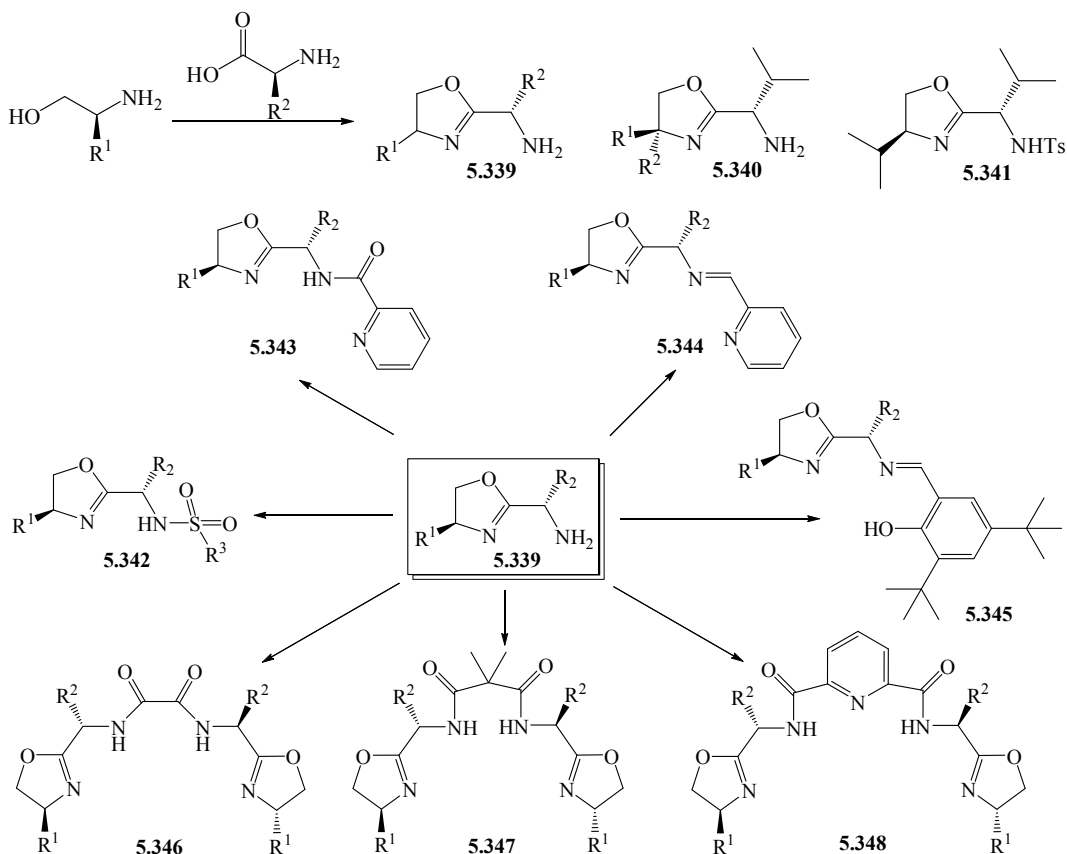
В [239] запатентованы обладающие артроподицидной активностью соединения (**5.336**, $R^1, R^2, R^3 = H, F, Cl$, $R^4 = C_1-C_2$ -галогеналкил, $R^5 = H, F, Cl$, алкил, алкокси, $n = 0-2$). В работе [240] описана серия мощных и селективных антагонистов рецепторов дофамина D_3 , включающих фрагмент бензаземина (**5.337**). Среди оксазолинов найдены соединения (**5.338**, $X^1, X^2 = H, Alk, OAlk, Hal, CF_3$, $Y^1, Y^2 = H, Alk, OAlk, SAlk, NO_2, CN, Hal$, $n = 0, 1$), проявляющие свойства инсектицидов и акарицидов [241].



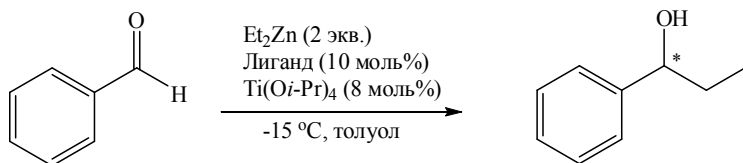
5.7. ОКСАЗОЛИНЫ – ЛИГАНДЫ ДЛЯ АСИММЕТРИЧЕСКОГО КАТАЛИЗА

Развитие химии лигандов, содержащих в структуре оксазолиновый фрагмент, началось в середине 70-х годов XX века и отражено в ряде обзоров [8; 11–13; 242]. Обилие фундаментальных обзоров, опубликованных в течение последнего десятилетия и посвященных новейшим достижениям химии лигандов и асимметрического катализа [19; 27; 243–247], позволяет нам остановиться на обсуждении отдельных вопросов химии лигандов. Известны работы, посвященные синтезу лигандов [11; 12], их структурной классификации (бидентатные монооксазолиновые, бисоксазолиновые, тридентатные, тетрадентатные лиганды) [248], характеристике лигандов в соответствии с входящими группами атомов (P, N, O, S) [245], участию ли-

гандов в катализе различных реакций [243; 244; 247; 249; 250], механизму катализа в рамках закономерностей координационной химии [251]. В работе [252] показано, что многообразующей основой для получения новых лигандов являются замещённые 2-(аминметил)оксазолины (**5.339**, $R^1, R^2 = H, Ph, i\text{-}Pr$), а также описаны оксазолины (**5.340**, **5.341**) и определены возможности превращения соединения (**5.339**) в более сложные по структуре би- и тридентатные лиганды [252].

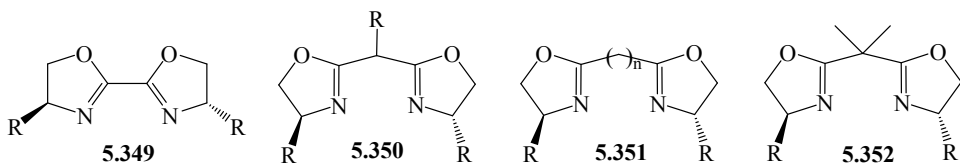


На основе ключевого строительного блока (**5.339**) сконструированы би- и тридентатные лиганды, содержащие сульфон- (**5.342**) и карбоксамидную (**5.343**) группу. Тридентатные основания Шиффа (**5.344**, **5.345**) синтезированы взаимодействием предшественника (**5.339**) с альдегидами, лиганды (**5.346**–**5.348**) – в реакциях с дикарбоновыми кислотами в качестве линкеров, связывающих два базовых оксазолиновых фрагмента. Все лиганды, а также интермедиаты, выделенные при их получении, продемонстрировали высокую активность и заметную энантиоселективность в реакциях присоединения диэтилцинка к бензальдегиду и другим альдегидам [252].

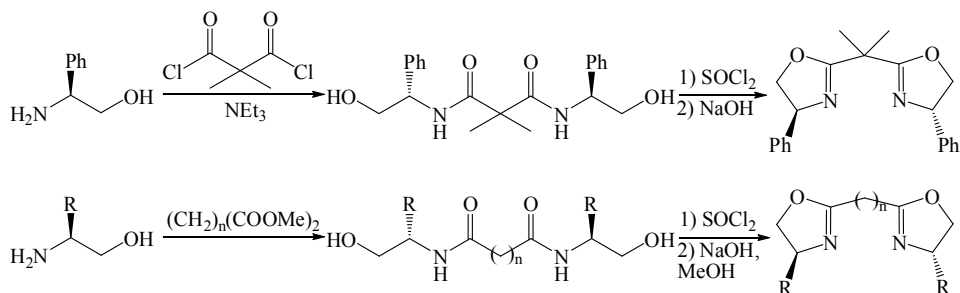


Особый интерес вызывают би- и полидентатные лиганды, в основном благодаря их совместимости с металлами-катализаторами. Путем варьирования электронных и стереохимических характеристик координационных центров достигается

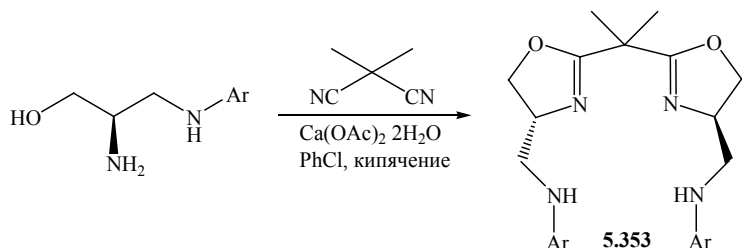
изменение каталитической активности металлов. Также примеры лигандов (5.349–5.352) приведены далее [13; 244–246]:



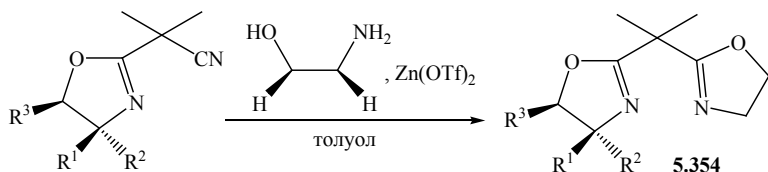
Схемы получения некоторых *бис*-оксазолинов:



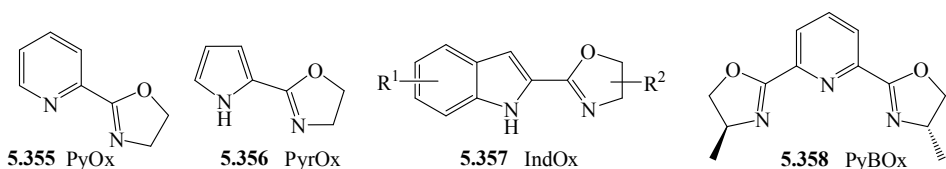
В работе [67] описан синтез *бис*-оксазолинов с дополнительными аминогруппами (5.353, Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄, 3-CF₃C₆H₄).



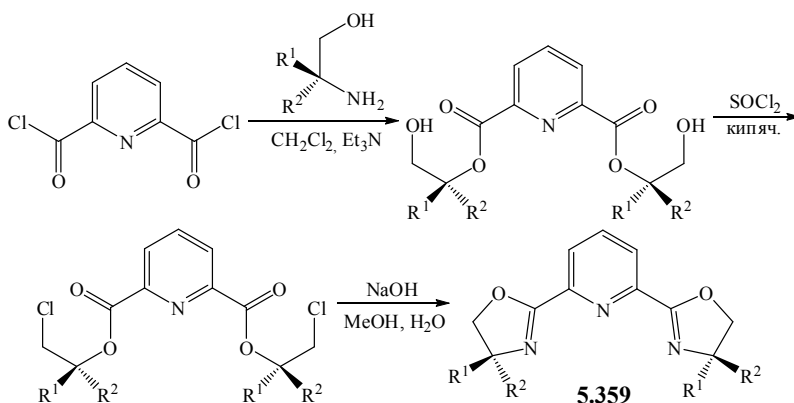
Недавно [68] появились данные о получении несимметричных *бис*-оксазолинов (5.354, R¹ = Ph, *t*-Bu, инданил; R² = H, Me; R³ = H, инданил).



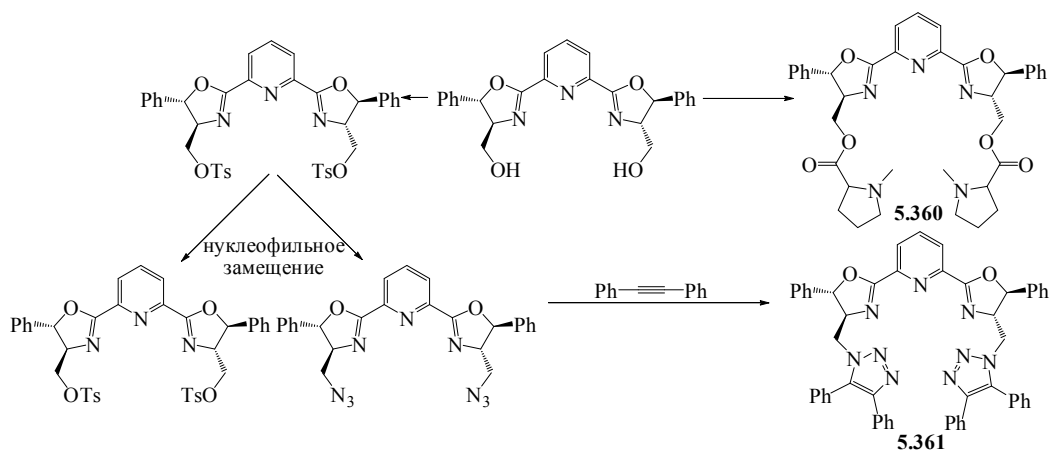
В качестве примеров би- и тридентатных лигандов рассматривают соединения (5.355–5.358) и др. с несколькими атомами азота в качестве координационных центров [253–260].



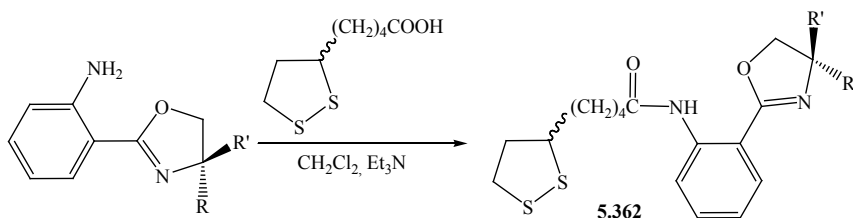
Среди оксазолинов лигандов в последние годы особое место занимают пиридинсодержащие соединения [243], синтез которых показан ниже (**5.359**, $R^1, R^2 = H, \text{Alk}, \text{Ar}$).



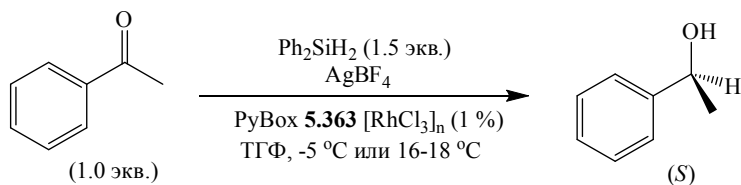
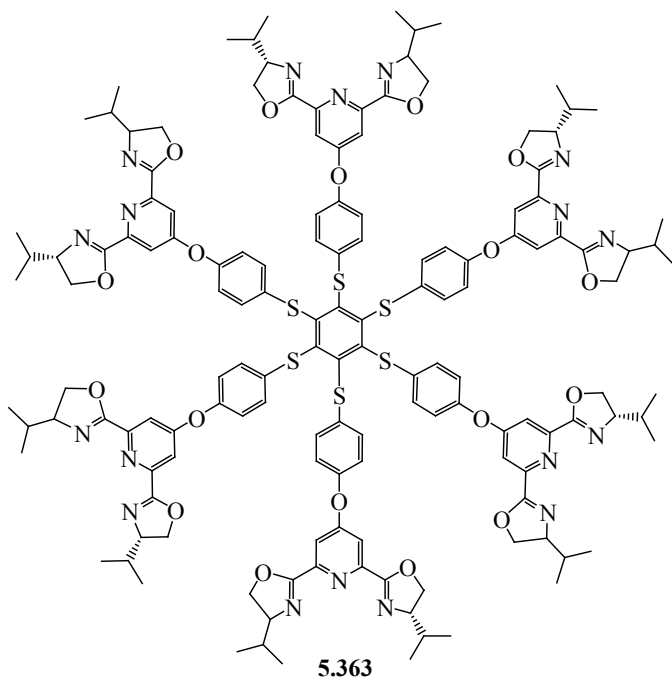
Синтез лигандов (**5.360**, **5.361**, $R^1, R^2 = H, \text{Ar}$) отражен на схеме [261]:



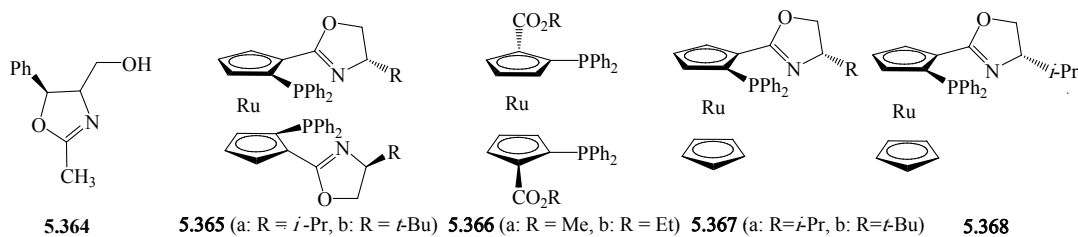
В работе [262] предложен путь синтеза нового лиганда (**5.362**, $R, R' = \text{Alk}, \text{Ar}$), пригодного для получения наночастиц золота. Целевой продукт получен взаимодействием монодентатного оксазолина с кислотой, создающей в молекуле амида (**5.362**) полиметиленовый линкер, способствующий выполнению специфической функции.



В [263] описан синтез мультивалентного «asterisk» PyBox лиганда (**5.363**), пригодного для энантиоселективного гидросилилирования алкилароматических кетонов [264].

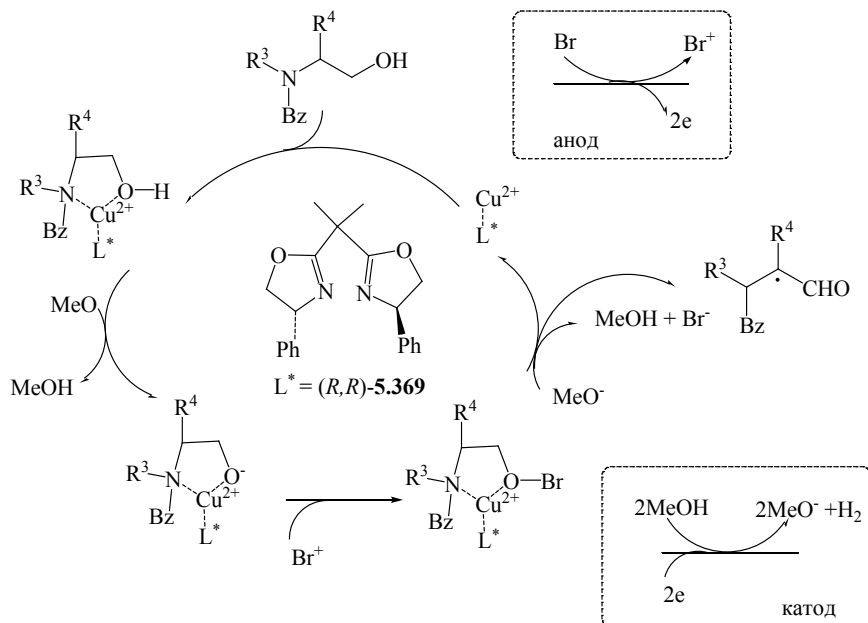


Соединение (**5.364**) применяли в качестве хирального лиганда совместно с алюмогидридом лития для восстановления карбонилсодержащих соединений [13]. Другой метод восстановления (энантиоселективное гидрирование кетонов) проводили с помощью хиральных рутенийсодержащих фосфинооксазолиновых лигандов (**5.365–5.368**) [45].

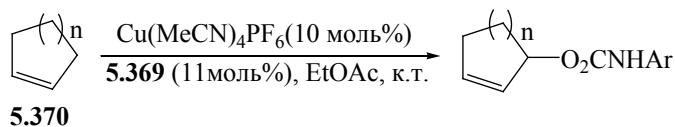


Лиганд (**5.369**) используется, напротив, в реакциях асимметрического электрохимического окисления 1,2-диолей и аминоксанолей [265].

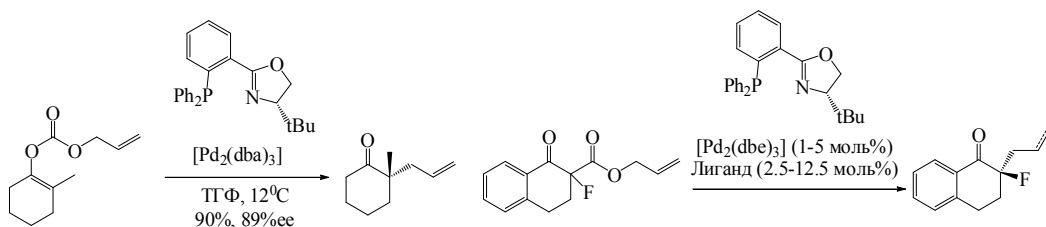
Образование аминоксанолей протекает в соответствии со схемой [265]:



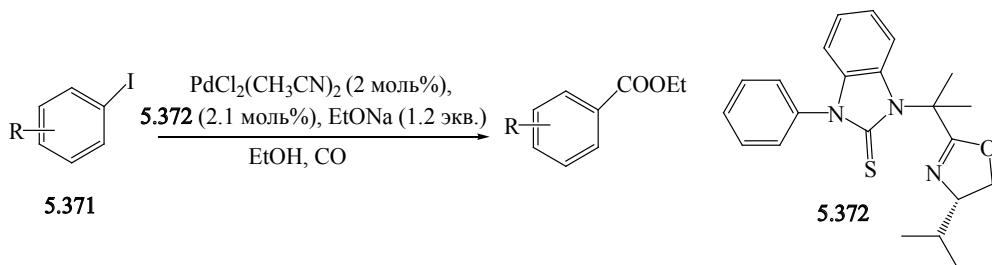
Разработаны методы асимметрического аллильного окисления и аминирования алкенов (**5.370**) с участием лиганда (**5.369**) [266].



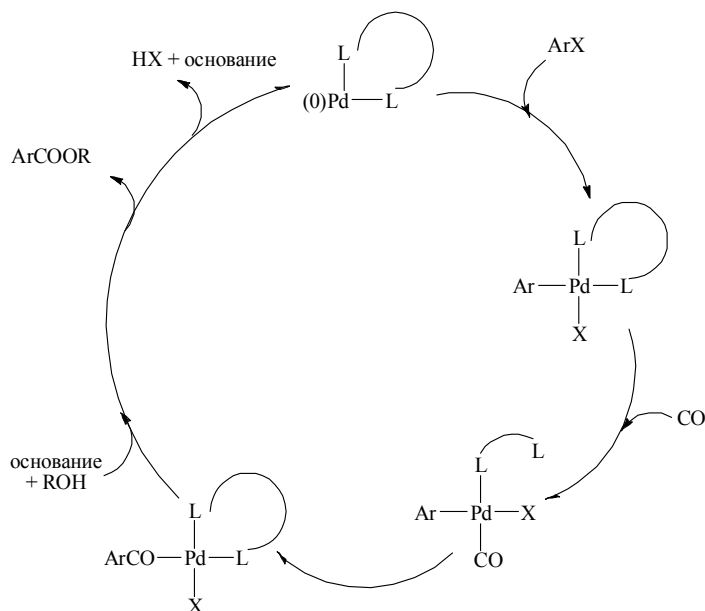
В приведенных ниже условиях протекает катализированное палладием декарбоксилирующее аллилирование β -кетоефиров [267] и тетраалона [268].



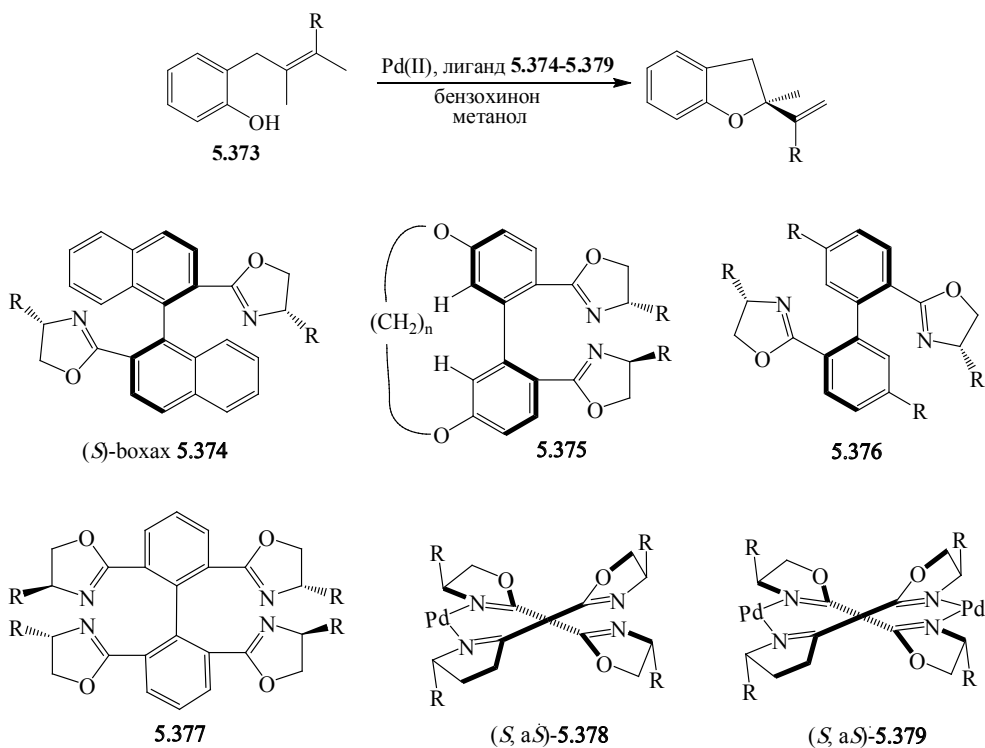
Тот же катализатор способствует введению алкоксикарбонильной группы в молекулы арилиодидов (**5.371**) в присутствии лиганда (**5.372**) [269].



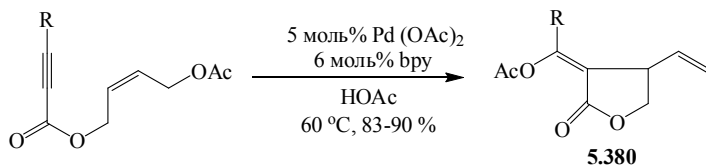
Далее приведен предполагаемый механизм реакции:



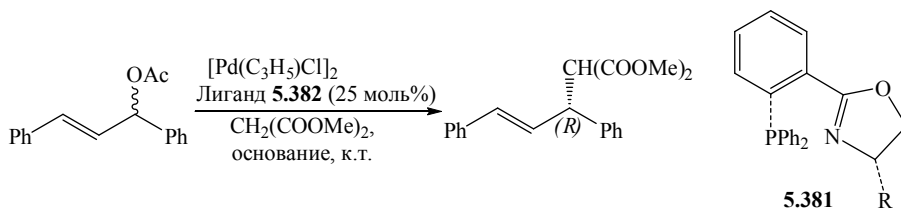
Внутримолекулярная циклизация *o*-тризамещенных аллилфенолов (**5.373**, $\text{R} = \text{H}, \text{Me}$) протекает в присутствии Pd(II)-катализатора $[\text{Pd}(\text{CF}_3\text{COO})_2]$ (по типу Уокера) энантиоселективно в присутствии оксазолиновых лигандов (**5.374–5.379**) [270; 271].



В подобных условиях теми же авторами получены оптически активные γ -бутиролактоны (**5.380**, $\text{R} = \text{CH}_3, n\text{-Pr}, \text{Ph}, i\text{-C}_7\text{H}_{15}, \text{CH}_3\text{OCH}_2$) [272].



Содержащие оксазолиновый фрагмент лиганды (**5.381**, R = Ph, *t*-Bu, *i*-Pr) в присутствии Pd-катализатора обеспечивают энантиоселективное аллильное алкилирование [273].



Оксазолины (**5.382**, X = N, C, R = Ph, *i*-Pr) и (**5.383**, *indapybox*) используют в качестве лигандов в реакциях сопряженного присоединения тиолов к (*E*)-3-критоноилоксазолидин-2-ону [274; 275] (табл. 5.3).

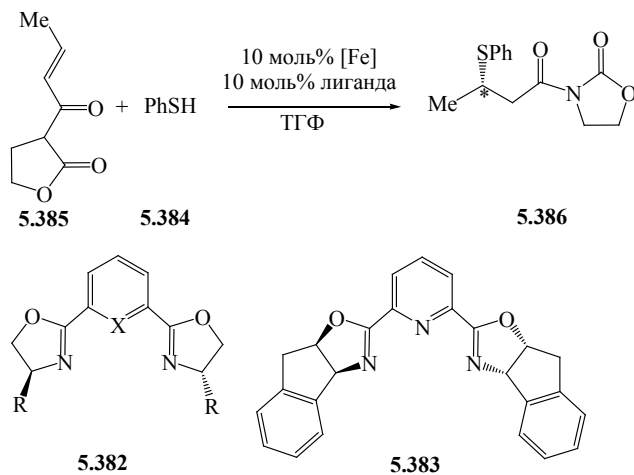
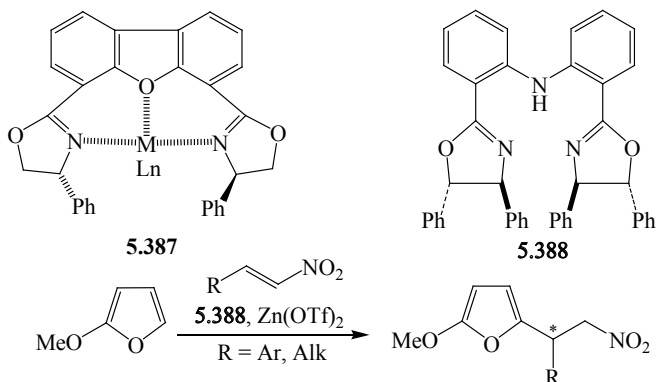


Таблица 5.3

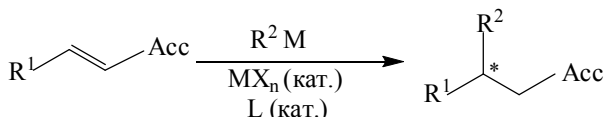
**Катализируемое железом асимметрическое сопряженное присоединение
фенилмеркаптана (**5.384**) к (*E*)-3-критоноилоксазолидин-2-ону (**5.385**)
в присутствии катализаторов и лигандов**

№	[Fe]	Добавка	Темп/продолжительность реакции (ч)	Выход 5.386 (%)	ee (%)
1	FeCl ₂	—	комн. темп./24	79	53
2	FeCl ₃	—	комн. темп./24	69	17
3	Fe(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	—	комн. темп./24	90	40
4	Fe(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	—	комн. темп./24	74	66
5	Fe(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	—	комн. темп./24	92	0
6	Fe(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	—	комн. темп./24	95	0
7	Fe(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	—	-20 °C/150	86	86
8	Fe(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	MS 4Å	-20 °C/24	86	90
9	Fe(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	MS 4Å	-20 °C/72	93	90

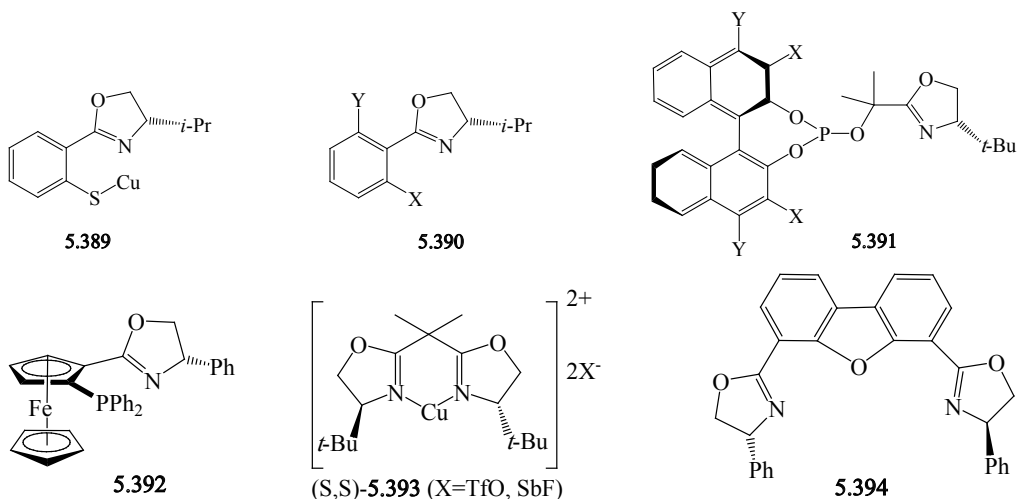
Сопряженное присоединение тиолов катализируют также перхлоратом никеля в присутствии лиганда (**5.387**) [275]. С использованием содержащего оксазолиновые фрагменты лиганда (**5.388**) и комплексов цинка происходит асимметрическое алкилирование Фределя – Крафтса метоксифурана нитроалканами [276].



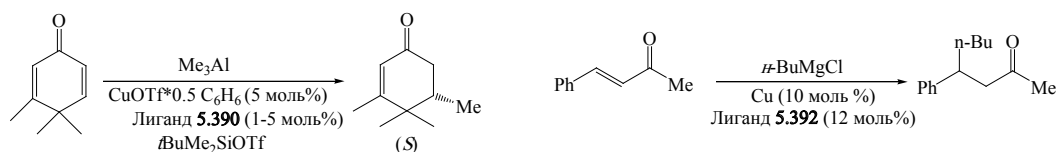
В работе [249] обсуждены результаты каталитического энантиоселективного присоединения по Михаэлю, протекающего по схеме:



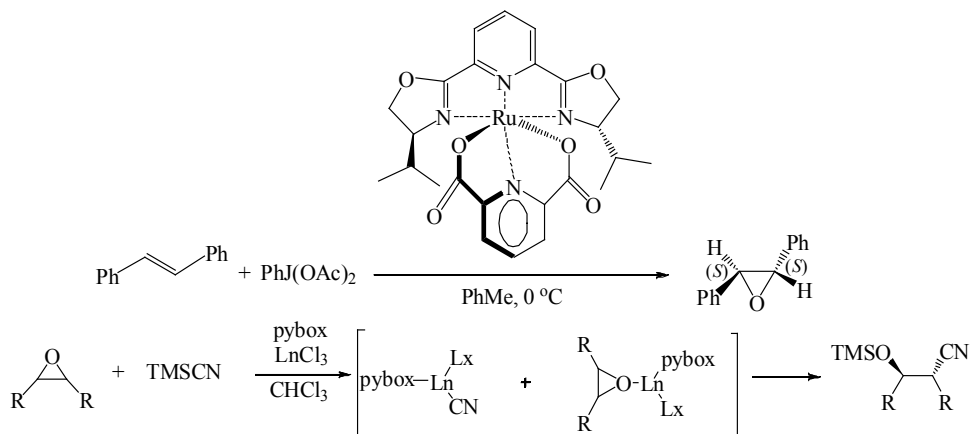
Среди множества испытанных лигандов эффективными оказались соединения (**5.389**, **5.390**, X, Y = H, SPh, OMe; **5.391**–**5.394**) с оксазолиновыми фрагментами.



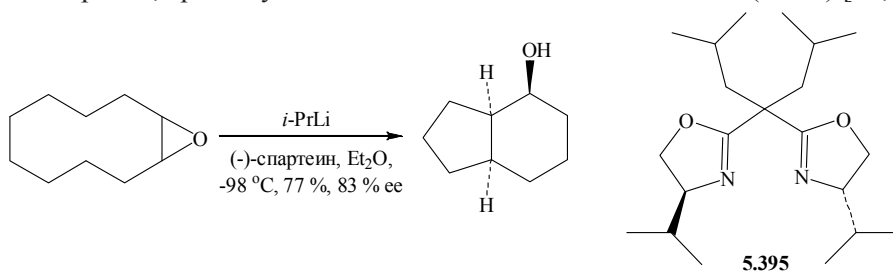
В качестве реагентов использованы различные металлорганические соединения.



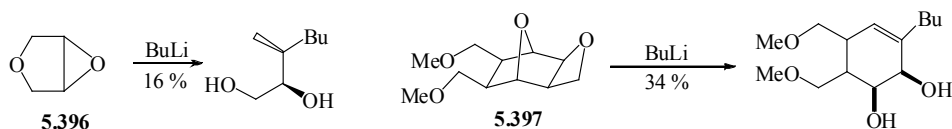
Оксазолиновые лиганды нашли применение в энантиоселективном синтезе оксиранов и циклопропанов и их реакциях [20; 243; 277; 278].



Известные в химии эпексидов индуцируемые основаниями перегруппировки осуществляют с участием лигандов. Для получения оптически активных продуктов перегруппировок используют оптически активные основания – (-)-спартеин, (-)- α -изоспартеин, среди лучших лигандов назван бис-оксазолин (**5.395**) [20; 279].

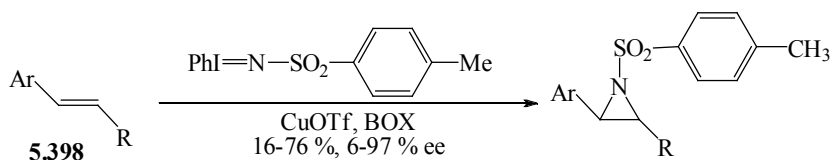


В присутствии аналога (**5.395**) проведено энантиоселективное алкилирование эпексидов (**5.396**, **5.397**) [280].

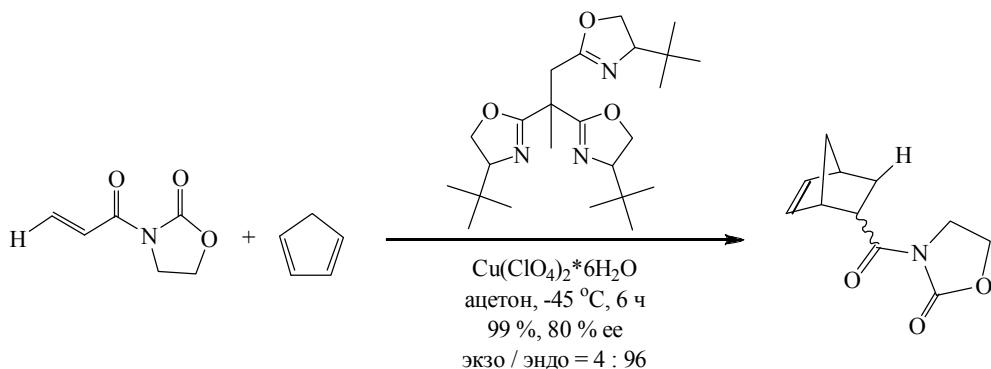


Известны примеры использования оксазолинсодержащих лигандов в реакциях циклопропанирования [191; 244]. В первом случае лиганд получен взаимодействием 1,7-диаза-12-краун-4 с хиральными оксазолинами. Асимметрическое циклопропанирование 1,1-дифенилэтилена алкилдиазоацетатом в присутствии медных катализаторов [191].

В обзоре [244] приведены примеры асимметрического азиридинования алкенов (**5.398**, Ar = Ph, N₃, R = H, Me, COPh, CO₂Ph, CO₂Me, CO₂*t*-Bu).

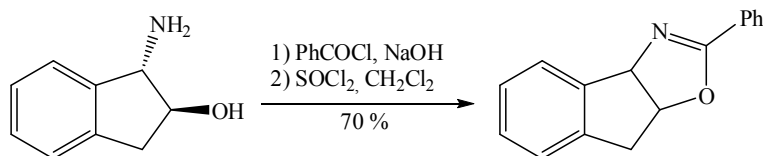


В [244; 281] продемонстрированы преимущества бензола по сравнению с хлористым метилом и ацетонитрилом и трифлата меди перед другими солями (хлоридом, перхлоратом). Оксазолины оказались превосходными лигандами для проведения энантиоселективного диенового синтеза циклопентадиена с акрилоил-2-оксазолидином [245; 282; 283] и его гомологами.



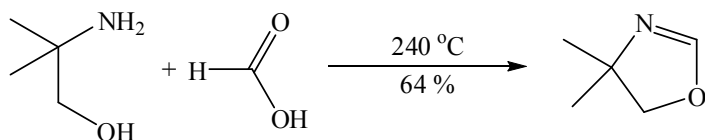
5.8. ИЗБРАННЫЕ МЕТОДИКИ СИНТЕЗА 1,3-ОКСАЗОЛИНОВ

2-Фенил-3а,8а-дигидро-8Н-индено[1,2-*d*]оксазол [284]



К перемешиваемой суспензии 34 г (0.23 моль) аминспирта в 500 мл воды добавляли 7 мл 20 % водного раствора гидроксида натрия и далее 40 мл (0.345 моль) бензоилхлорида в 300 мл толуола. К экзотермично реагирующей массе добавляли 300 мл толуола и продолжали перемешивание при комнатной температуре 24 ч. Продукт отфильтровывали, промывали 200 мл воды и 100 мл толуола и высушивали в вакууме при $40\text{ }^\circ\text{C}$ всю ночь. Неочищенный гидроксиамид (49.3 г) суспендировали в 750 мл хлористого метилена, охлаждали в ледяной бане и добавляли 72 мл хлористого тионила. Смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали 16 ч, затем концентрировали в вакууме и высушивали остаток. Полученный остаток суспендировали в 600 мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и экстрагировали хлороформом (2×800 мл). Объединенные экстракты высушивали сульфатом магния, выдерживали с 2 г активированного угля (Dargco 60) и отфильтровывали через диатомную землю. Концентрирование фильтрата дает 38 г (70 %) продукта с т.пл. $88\text{--}90\text{ }^\circ\text{C}$.

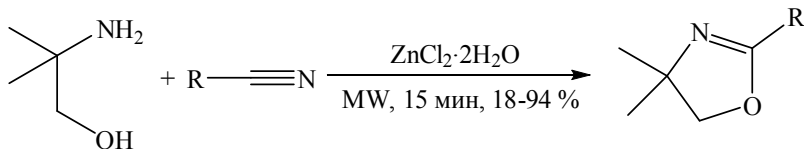
4,4-Диметил-2-оксазолин [285]



К 49.5 г (1.02 моль) 96 % муравьиной кислоты при перемешивании и охлаждении льдом в течение 1 ч прикапывали 89.1 г (1.00 моль) 2-амино-2-метилпропанола, после чего реакционный сосуд снабжали насадкой для перегонки, реакционную смесь нагревали до $240\text{ }^\circ\text{C}$ и собирали перегоняющуюся смесь оксазолина с водой в охлаждаемый льдом приемник, содержащий 100 мл эфира. По окончании перегонки фазы разделяли, водную фазу насыщали хлоридом натрия и экстрагировали эфиром (3×50 мл). Объединенные эфирные фазы высушивали над прокален-

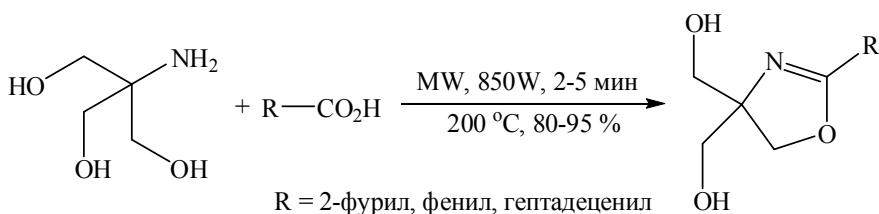
ным поташем и фракционировали при атмосферном давлении с колонкой Вигре длиной 20 см. После отгонки растворителя собирали фракцию с т. кип. 99–100 °C (760 мм. рт. ст.). Выход 4,4-диметил-2-оксазолина 63.4 г (64 %) в виде бесцветной жидкости.

Синтез оксазолинов из нитрилов в микроволнах [70]



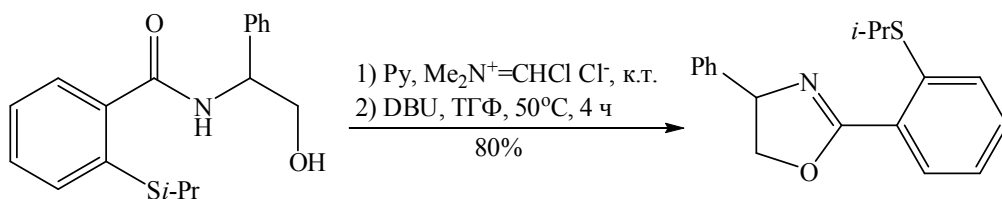
Общая методика. 2-Амино-2-метил-1-пропанол (5 г, 56 ммоль), дигидрат хлорида цинка (2 ммоль) и нитрил (10 ммоль) помещали в 100 мл колбу Эрленмейра с гранулами, препятствующими вспениванию. Присоединяли микроволновой конденсатор (обратный холодильник – *прим. авт.*), загружали охлажденный тетрачлорэтилен и облучали микроволнами 15 мин. После охлаждения реакцию массу обрабатывали насыщенным водным раствором хлористого аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные экстракты промывали солевой водой (30 мл), высушивали сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Чистые оксазолины выделяли после колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат – гексан).

Синтез оксазолинов из карбоновых кислот в микроволнах [55]



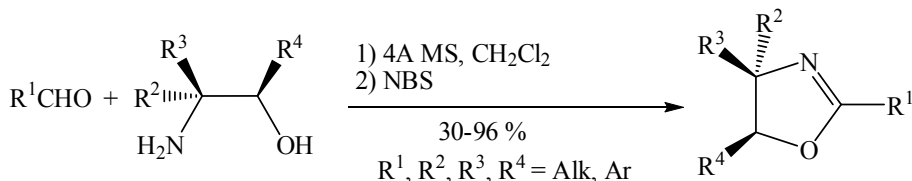
Общая методика. 0.1 моль аминспирта добавляли к 0.1 моль хорошо измельченной карбоновой кислоте и помещали в сосуд из пирекса (не более 10 % от общего объема). Облучение продолжали 2-5 мин при мощности 850 Вт. Реакционную массу перекристаллизовывали из смеси хлороформ-метанол (1 : 1).

Циклизация N-ацильных производных аминспиртов в оксазолины с реагентом Вильсмайера [95]



Амид (1.8 г, 5.71 ммоль) в 36 мл пиридина при комнатной температуре обрабатывали реагентом Вильсмайера (1.15 г, 8.99 ммоль). Реакционную массу перемешивали при той же температуре на протяжении ночи, добавляли воду и экстрагировали продукт толуолом. Продукт представляет собой смесь оксазолина с соответствующим хлоридом 85 : 15%. Неочищенный продукт обрабатывали DBU (1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, 3.8 мл) в 36 мл ТГФ и нагревали при 50 °C на протяжении 4 ч. Продукт выделяли экстракцией этилацетатом из воды и далее очищали колоночной хроматографией (35–50 % этилацетат – гексан).

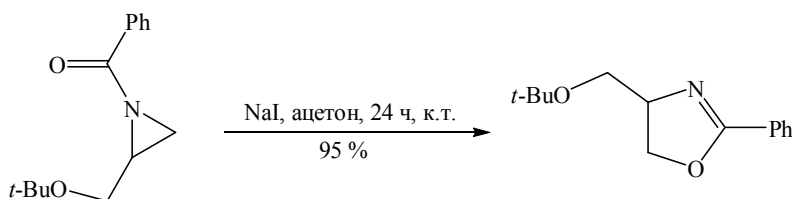
Оксидативный синтез оксазолинов [29]



Общая методика А. Аминоспирт (1 ммоль) растворяли в хлористом метиле (6 мл) и добавляли альдегид (1 ммоль). Смесь перемешивали с молекулярным ситом 4Å (1.5 г) на протяжении 14 ч. Затем добавили бромсукцинимид (0.18 г, 1 ммоль) и раствор перемешивали еще 30 мин. Полученную смесь фильтровали и промывали насыщенным гидрокарбонатом натрия (40 мл) и водой (10 мл). Органический слой высушивали сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Чистые оксазолины выделяли после колоночной хроматографии или перекристаллизацией.

Общая методика Б. Аминоспирт (1 ммоль) растворяли в толуоле (6 мл) и добавляли альдегид (1 ммоль). Смесь перемешивали с молекулярным ситом 4Å (1.5 г) на протяжении 14 ч. Затем добавили ортофосфат калия (0.64 г, 3 ммоль) и через 5 мин бромсукцинимид (0.18 г, 1 ммоль) и раствор перемешивали еще 90 мин. Полученную смесь фильтровали и промывали насыщенным гидрокарбонатом натрия (40 мл) и водой (10 мл). Органический слой высушивали сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Чистые оксазолины выделяли после колоночной хроматографии или перекристаллизацией.

Синтез оксазолинов из N-ацилазиридинов [155]



N-Бензоил-2-(1,1-диметилэтоксиметил)азиридин (201 мг, 0.86 ммоль) и йодид натрия (263 мг, 1.75 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в 15 мл ацетона на протяжении 24 ч. Продукт экстрагировали эфиром (201 мг, 100 %). Очистка препаративной ТСХ (силикагель, эфир – легкий петролейный эфир, 1 : 1) дает 190 мг целевого продукта (95 %).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ К РАЗДЕЛУ 5

1. Structural investigation of westiellamide analogues / G. Haberhauer, E. Drosdow, T. Oeser, F. Rominger // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol. 64, № 8. – P. 1853–1859.
2. Mori K. Synthesis of (4*E*,8*E*,2*S*,3*R*,2'*R*-N-2'-hydroxyhexadecanoyl-1-*O*-β-*D*-glucopyranosyl-9-methyl-4,8-sphingadienine, the fruiting-inducing cerebroside in a basidiomycete *schizophyllum commune* / K. Mori, Y. Funaki // *Tetrahedron*. – 1985. – Vol. 41, № 12. – P. 2379–2386.
3. Ахмеджанова В. И. Алкалоиды охутропис / В. И. Ахмеджанова, Р. Ш. Шакиров, Ж. Режепов // *Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов* : I Междунар. науч.-техн. конф. : тез. докл. – Москва, 2001. – Т. 1. – С. 225–228.
4. Ciufolini M. A. Synthetic studies on heterocyclic natural products / M. A. Ciufolini // *II Farmaco*. – 2005. – Vol. 60, № 8. – P. 627–641.

5. Oxazoline-N-oxide mediated asymmetric cycloadditions. Recent progress in the stereo-selective syntheses of β -lactones and β -lactams / O. Dirat, C. Kouklovsky, M. Mauduit, Y. Langlois // *Pure Appl. Chem.* – 2000. – Vol. 72, № 9. – P. 1721–1737.
6. Пат. 19841542 Германия, C08G18/28, C08G18/32, C08G18/42. Solid oxazoline terminated polyaddition products containing urethane groups, process of their preparation as well as their use / A. Wenning, E. Spyrou. – № 19841542.7 ; заявл. 11.09.1998 ; опублик. 16.03.2000.
7. Wiley R. H. The Chemistry of the Oxazolines / R. H. Wiley, L. L. Bennett // *Chem. Rev.* – 1949. – Vol. 44, № 3. – P. 447–476.
8. Frump J. A. Oxazolines. Their preparation, reactions, and applications / J. A. Frump // *Chem. Rev.* – 1971. – Vol. 71, № 5. – P. 483–505.
9. Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдерфилда. – М.: 1961. – Т. 5. – 602 с.
10. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений / Т. Джилкрист – М.: Мир, 1996. – 464 с.
11. Kronek J. Synthesis of 2-Oxazolines as Efficient Reagents in Organic Synthesis and Monomers for Macromolecular Chemistry / J. Kronek, J. Luston, F. Böhme // *Chem. Listy.* – 1998. – Vol. 92, № 3. – P. 175–185.
12. Kronek J. Reactions of 2-Oxazolines and Their Utilization / J. Kronek, J. Luston, F. Böhme // *Chem. Listy.* – 1998. – Vol. 92, № 6. – P. 475–485.
13. Ager D. J. 1,2-Amino Alcohols and Their Heterocyclic Derivatives as Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis / D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad // *Chem. Rev.* – 1996. – Vol. 96, № 2. – P. 835–875.
14. Gant T. G. The chemistry of 2-oxazolines (1985–present) / T. G. Gant, A. I. Meyers // *Tetrahedron.* – 1994. – Vol. 50, № 8. – P. 2297–2360.
15. Bergmeier S. C. The Synthesis of Vicinal Amino Alcohols / S. C. Bergmeier // *Tetrahedron.* – 2000. – Vol. 56, № 17. – P. 2561–2576.
16. Katritzky A. R. Microwave-assisted heterocyclic synthesis (BT-752HR) / A. R. Katritzky, S. K. Singh // *Arkivoc.* – 2003. – Part 13, № 9. – P. 68–86.
17. D'hooghe M. Synthesis and synthetic applications of 2-amino-3-halo-1-oxopropanes / M. D'hooghe, N. D. Kimpe // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64, № 15. – P. 3275–3285.
18. Швайка Ол. Основы синтезу лікарських речовин / Ол. Швайка. – Донецьк : Східний видавн. дім, 2002. – 304 с.
19. Ikunaka M. Catalytic Asymmetric Carbon-Carbon Bond Formations: Their Evolution from Biocatalysis to Organocatalysis over the Millennium / M. Ikunaka // *Org. Proc. Res. Dev.* – 2007. – Vol. 11, № 3. – P. 495–502.
20. Hodgson D. M. Recent Developments in the Chemistry of Lithiated Epoxides / D. M. Hodgson, E. Gras // *Synthesis.* – 2002. – № 12. – P. 1625–1642.
21. Total Synthesis of Natural *tert*-Alkylamino Hydroxy Carboxylic Acids / S. H. Kang, S. Y. Kang, H.-S. Lee, A. J. Buglass // *Chem. Rev.* – 2005. – Vol. 105, № 12. – P. 4537–4558.
22. Lait S. M. 1,3-Aminoalcohols and their derivatives in asymmetric organic synthesis / S. M. Lait, D. A. Rankic, B. A. Keay // *Chem. Rev.* – 2007. – Vol. 107, № 3. – P. 767–796.
23. Cicchi S. Five-membered ring systems: With O & N atoms / S. Cicchi, F. M. Cordero, D. Gioni // *Prog. Heterocycl. Chem.* – 2000. – Vol. 13, № 13. – P. 217–237.
24. Ghosh A. K. Cis-1-Aminoindan-2-ol in asymmetric syntheses / A. K. Ghosh, S. Fidanze, C. H. Senanayake // *Synthesis.* – 1998. – № 7. – P. 937–961.
25. Miyake Y. Optically Active Chiral Ligands, Ferrocenyloxazolinylphosphines (FOXAPs): Development and Application to Catalytic Asymmetric Reactions / Y. Miyake, Y. Nishibayashi, S. Uemura // *Synlett.* – 2008. – № 12. – P. 1747–1758.
26. Келарев В. И. Синтез пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклических соединений на основе иминоэфиров карбоновых кислот / В. И. Келарев, В. Н. Кошлав // *Усп. химии.* – 1995. – Т. 64, № 4. – С. 339–372.
27. Senanayake C. H. Applications of *cis*-1-Amino-2-indanol in Asymmetric Synthesis / C. H. Senanayake // *Aldrich. Acta.* – 1998. – Vol. 31, № 1. – P. 3–15.
28. Касьян Л. И. Пятичленные оксагетероциклические соединения на основе эпоксидов и азиридинов / Л. И. Касьян, В. А. Пальчиков, Я. С. Бондаренко // *Журн. орган. химии.* – 2011. – Т. 47, вып. 6. – С. 791–829.

29. Schwekendiek K. Efficient Oxidative Synthesis of 2-Oxazolines / K. Schwekendiek, F. Glorius // *Synthesis*. – 2006. – № 18. – P. 2996–3002.
30. Thermal cyclisation of β -hydroxyamides to oxazolines / R. Somanathan, H. R. Aguilar, I. A. Rivero, G. Aguirre et al. // *J. Chem. Res. Synop.* – 2001. – № 3. – P. 92.
31. Wipf P. Parallel Synthesis of Oxazolines and Thiazolines by Tandem Condensation–Cyclodehydration of Carboxylic Acids with Amino Alcohols and Amino Thiols / P. Wipf, X. Wang // *J. Comb. Chem.* – 2002. – Vol. 4, № 6. – P. 656–660.
32. Tin(II) chloride-mediated synthesis of 2-substituted benzoxazoles / C. S. Cho, D. T. Kim, J. Q. Zhang et al. // *J. Heteroc. Chem.* – 2002. – Vol. 39, № 2. – P. 421–423.
33. Zhou A. Generation of Cyclic Ketene-N,X-Acetals (X = O, S) from 2-Alkyl-1,3-oxazolines and 2-Alkyl-1,3-thiazolines. Reactions with Acid Chlorides, 1,3-Diacid Chlorides and N-(Chlorocarbonyl) / A. Zhou, C. U. Pittman // *Synthesis*. – 2006. – № 1. – P. 37–48.
34. Winters G. A New Approach to the Synthesis of [17a, 16a-d]Oxazolino-Corticosteroids / G. Winters // *Synthesis*. – 1984. – № 3. – P. 281–283.
35. Butler R. N. Reactions of fatty acids with amines. Part 2. Sequential thermal reactions of stearic (octadecanoic) acid with some 1,2- and 1,3-aminoalcohols and bis-amines / R. N. Butler, C. B. O'Regan, P. Moynihan // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1978. – № 4. – P. 373–377.
36. Clark J. E. An Enzymatic Route to Florfenicol / J. E. Clark, P. A. Fischer, D. P. Schumacher // *Synthesis*. – 1991. – № 10. – P. 891–894.
37. Rising T. W. D. F. Synthesis of N-glycan oxazolines: donors for endohexosaminidase catalysed glycosylation / T. W. D. F. Rising, T. D. W. Claridge, N. Davies et al. // *Carbohydr. Res.* – 2006. – Vol. 341, № 10. – P. 1574–1596.
38. Harm A. M. New tartrate-derived bisoxazoline ligands for enantioselective cyclopropanation and aziridination of alkenes / A. M. Harm, J. G. Knight, G. Stemp // *Synlett*. – 1996. – № 7. – P. 677–678.
39. Chiral bis(2-oxazoliny)l)xanthene (xabox)/transition-metal complexes catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reactions and Diels–Alder reactions / K. Phomkeona, T. Takemoto, Y. Ishima et al. // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol. 64, № 8. – P. 1813–1822.
40. Iwasa S. A Synthesis of Bis(4R-hydroxymethyloxazolyl)pyridine as a Water Soluble Ligand / S. Iwasa, H. Nakamura, H. Nishiyama // *Heterocycles*. – 2000. – Vol. 52, № 2. – P. 939–944.
41. Enantioselective Diels–Alder reactions: novel constrained bis(oxazoline) ligand-metal triflate catalysts / J. M. Takacs, D. A. Quincy, W. Shay et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1997. – Vol. 8, № 18. – P. 3079–3087.
42. Eissenstat M. A. A retro-Diels–Alder approach to oxazoles and imidazoles / M. A. Eissenstat, J. D. Weaver // *J. Org. Chem.* – 1993. – Vol. 58, № 12. – P. 3387–3390.
43. Stereochemical studies-79. Synthesis and kinetic study on the retrodiene decomposition of norbornene-condensed 1,3-oxazin-4-ones / G. Stájer, L. Mód, A. E. Szabó et al. // *Tetrahedron*. – 1984. – Vol. 40, № 12. – P. 2385–2393.
44. New pinene-derived pyridines as bidentate chiral ligands / A. V. Malkov, A. J. P. Stewart-Liddon, F. Teplý et al. // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol. 64, № 18. – P. 4011–4025.
45. Enantioselective transfer hydrogenation of ketones with planar chiral ruthenocene-based phosphinooxazoline ligands / D. Liu, F. Xie, X. Zhao, W. Zhang // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol. 64, № 16. – P. 3561–3566.
46. Cattoën X. Suzuki Cross-Coupling on Enantiomerically Pure Epoxides: Efficient Synthesis of Diverse, Modular Amino Alcohols from Single Enantiopure Precursors / X. Cattoën, M. A. Pericàs // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72, № 9. – P. 3253–3258.
47. Efficient synthesis of primary 2-aminothiols from 2-aminoalcohols and methylidithioacetate / G. Merceya, D. Brégeona, A.-C. Gaumonta et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 46. – P. 6553–6555.
48. Sammakia T. Highly Diastereoselective Ortho Lithiations of Chiral Oxazoline-Substituted Ferrocenes / T. Sammakia, H. A. Latham, D. R. Schaad // *J. Org. Chem.* – 1995. – Vol. 60, № 1. – P. 10–11.
49. Cyclopenta[b]thiophene-alkyloxazolines: new nitrogen-sulfur hybrid ligands and their use in asymmetric palladium-catalyzed allylic alkylation / B.-F. Bonini, L. Giordano, M. Fochi et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2004. – Vol. 15, № 6. – P. 1043–1051.

50. Effects of Extended Aryl-Substituted Bisoxazoline Ligands in Asymmetric Synthesis – Efficient Synthesis and Application of 4,4'-Bis(1-Naphthyl)-, 4,4'-Bis(2-Naphthyl)- and 4,4'-Bis(9-Anthryl)-2,2'-isopropylidenebis(1,3-oxazolines) / H. L. van Lingen, F. L. van Delft, R. P. M. Storcken et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2005. – № 23. – P. 4975–4987.
51. High-throughput catch-and-release synthesis of oxazoline hydroxamates. Structure-activity relationships in novel inhibitors of *Escherichia coli* LpxC: in vitro enzyme inhibition and antibacterial properties / M. C. Pirrung, L. N. Tumey, A. L. McClerren, C. R. Raetz // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 125, № 6. – P. 1575–1586.
52. Kurosu M. An efficient synthesis of indane-derived bis(oxazoline) and its application to hetero Diels–Alder reactions on polymer support / M. Kurosu, J. R. Porter, M. A. Foley // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol. 45, № 1. – P. 145–148.
53. Diastereoselective Synthesis of Thieno[3',2':4,5]cyclopenta[1,2-*d*][1,3]oxazolines – New Ligands for the Copper-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Diethylzinc to Enones / B. F. Bonini, E. Capitò, M. Comes-Franchini et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2004. – № 21. – P. 4442–4451.
54. A convenient synthesis of chiral 2-alkynyl-1,3-oxazolines / A. Cevallos, R. Rios, A. Moyano et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2000. – Vol. 11, № 21. – P. 4407–4416.
55. Marrero-Terrero A. L. Synthesis of 2-Oxazolines from Carboxylic Acids and α,α,α -Tris(hydroxymethyl)methylamine under Microwaves in Solvent-Free Conditions / A. L. Marrero-Terrero, A. Loupy // *Synlett.* – 1996. – № 3. – P. 245–246.
56. Synthesis of 2-(α -Hydroxyalkyl)-2-Oxazoline under Microwave Irradiation in Bulk / W. Wei, D. Zhang, Q. Yuan et al. // *Chin. J. Appl. Chem.* – 2004. – Vol. 21, № 12. – P. 1329–1330.
57. Khanum S. A. Synthesis and anti-inflammatory activity of 2-aryloxy methyl oxazolines / S. A. Khanum, N. F. Khanum, M. Shashikanth // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 16. – P. 4597–4601.
58. Myllymäki M. J. A rapid method for the preparation of 2-substituted oxazolo[4,5-*b*]pyridines using microwave-assisted direct condensation reactions / M. J. Myllymäki, A. M. P. Koskinen // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 13. – P. 2295–2298.
59. 2-Arylbenzoxazoles as novel cholesteryl ester transfer protein inhibitors: Optimization via array synthesis / L. S. Harikrishnan, M. G. Kamau, T. F. Herpin et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 8. – P. 2640–2644.
60. Modular synthesis of chiral pentadentate bis(oxazoline)ligands / M. Seitz, A. Kaiser, A. Tereshchenko et al. // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62, № 42. – P. 9973–9980.
61. Anastassiadou M. New One-Step Synthesis of 2-Aryl-1*H*-Imidazoles: Dehydrogenation of 2-Aryl-1,2-Imidazolines with Dimethylsulfoxide / M. Anastassiadou, G. Baziard-Mouysset, M. Payard // *Synthesis.* – 2000. – № 13. – P. 1814–1816.
62. Пат. 10162648 Германия, МПК C11D 1/94, C11D 3/22, C11D 1/14. Sprayable aqueous liquid cleansing agent, e.g. for washing-up liquid or fruit/vegetable rinser, comprises alkylether sulfate, secondary alkane sulfonate and amphoteric surfactant / G. Meine, B. Giesen, R. Makedonski. – № 10162648.7; заявл. 20.12.2001; опубл. 10.07.2003.
63. Mohammadpoor-Baltork I. A Novel and Chemoselective Synthesis of 2-Aryloxazolines and Bis-oxazolines Catalyzed by Bi(III) Salts / I. Mohammadpoor-Baltork, A. R. Khosropour, S. F. Hojati // *Synlett.* – 2005. – № 18. – P. 2747–2750.
64. Asymmetric synthesis of conformationally constrained *cis*-1-amino-1-phenylcyclohexan-2-ol / C. H. Senanayake, R. D. Larsen, L. M. DiMichele et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1996. – Vol. 7, № 5. – P. 1501–1506.
65. Reactivity of chlorodeoxypseudoephedrine with oxo-, thio-, and selenocyanates / A. Cruz, I. I. Padilla-Martínez, E. V. García-Báez, R. Contreras // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2007. – Vol. 18, № 1. – P. 123–130.
66. Sterically congested 'roofed' 2-thiazolines as new chiral ligands for copper(II)-catalyzed asymmetric Diels–Alder reactions / M. Yamakuchi, H. Matsunaga, R. Tokuda et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46, № 23. – P. 4019–4022.
67. Griffith J. A. The Synthesis of Novel 4-(Aminomethyl)oxazoline Ligands / J. A. Griffith, G. J. Rowlands // *Synthesis.* – 2005. – № 19. – P. 3446–3450.
68. Synthesis of non-symmetric bisoxazoline compounds. An easy way to reach tailored chiral ligands / J. I. García, J. A. Mayoral, E. Pires, I. Villalba // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2006. – Vol. 17, № 15. – P. 2270–2275.

69. Burzin K. 4,6-Dioxa-1-aza-bicyclo[3.3.0]octane aus Iminodiäthanolen und Nitrilen / K. Burzin, R. Feinauer // *Angew. Chem.* – 1973. – Vol. 85, № 23. – P. 1055–1056.
70. Clarke D. S. A Facile One Stage Synthesis of Oxazolines Under Microwave Irradiation / D. S. Clarke, R. Wood // *Synth. Commun.* – 1996. – Vol. 26, № 7. – P. 1335–1340.
71. Amidines derived from Pt(IV)-mediated nitrile-amino alcohol coupling and their Zn(II)-catalyzed conversion into oxazolines / A. V. Makarycheva-Mikhailova, V. Y. Kukushkin, A. A. Nazarov et al. // *Inorg. Chem.* – 2003. – Vol. 42, № 8. – P. 2805–2813.
72. Reuman M. The synthetic utility of oxazolines in aromatic substitution / M. Reuman, A. I. Meyers // *Tetrahedron.* – 1985. – Vol. 41, № 5. – P. 835–837.
73. Meyers A. I. Asymmetric Michael additions to α,β -unsaturated oxazolines. An efficient preparation of chiral β,β -disubstituted propionaldehydes / A. I. Meyers, M. Shipman // *J. Org. Chem.* – 1991. – Vol. 56, № 25. – P. 7098–7102.
74. Improved Synthesis of Oxazoline Under Microwave Irradiation / B. Oussaid, J. Berlan, M. Soufiaoui, B. Garrigues // *Synth. Commun.* – 1995. – Vol. 25, № 5. – P. 659–665.
75. Unusual reactivity of 4-carboxyamido-2-oxazoline systems: new synthesis of optically active *n*-sulphonyl derivatives. / S. Cossu, G. Giacomelli, S. Conti, M. Falorni // *Tetrahedron.* – 1994. – Vol. 50, № 17. – P. 5083–5090.
76. Enantiomeric effects of homologs of disoxaril on the inhibitory activity against human rhinovirus-14 / G. D. Diana, M. J. Otto, A. M. Treasurywala et al. // *J. Med. Chem.* – 1988. – Vol. 31, № 3. – P. 540–544.
77. Stereochemical studies. 58. Saturated heterocycles. 39. Preparation and steric structures of dihydro-1,3-oxazines, 1,3-oxazin-2-ones and 1,3-oxazine-2-thiones fused with norbornane and norbornene / G. Stájer, E. A. Szabó, F. Fülöp et al. // *J. Heteroc. Chem.* – 1983. – Vol. 20, № 5. – P. 1181–1185.
78. Norbornán-és norbornénnévázzal kondenzált sztereoizomer N-szubsztituált tetrahidro-1,3-oxazinok szintézise és térszerkezete / F. Fulop, G. Stajer, G. Bernath, P. Sohar // *Magy Kem. foly.* – 1986. – Vol. 92, № 2. – P. 86–92.
79. Synthesis of alpha- and beta-glycosyl isothiocyanates via oxazoline intermediates / J. L. Jiménez Blanco, B. Sylla, C. O. Mellet, J. M. García Fernández // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72, № 12. – P. 4547–4550.
80. Coppola G. M. Synthesis of 4,5-Dihydro-1,3-oxazoles and 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-oxazines / G. M. Coppola // *Synthesis.* – 1980. – № 1. – P. 63–64.
81. George S. A short enantioselective synthesis of (–)-bestatin via *l*-proline-catalyzed α -amination of an aldehyde / S. George, G. S. Suryavanshi, A. Sudalai // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 48. – P. 6791–6793.
82. Meyers A. I. Stereochemistry of the $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{CCl}_4$ mediated cyclization of carboxylic acids and 1,2-amino alcohols (Vorbruggen Method) / A. I. Meyers, D. Hoyer // *Tetrahedron Lett.* – 1985. – Vol. 26, № 39. – P. 4687–4690.
83. Yang Y.-H. Selective syntheses of benzoxazoles and *N*-(2-hydroxyaryl)pyrrolidin-2-ones from the corresponding cyclopropyl amides with PPh_3/CX_4 / Y.-H. Yang, M. Shi // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62, № 10. – P. 2420–2427.
84. Parallel synthesis of substituted imidazoles from 1,2-aminoalcohols / K. H. Bleicher, F. Gerber, Y. Wüthrich et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43, № 43. – P. 7687–7690.
85. Nishio T. Sulfur-containing Heterocycles Derived by Reaction of *N*-Thioacylamino Alcohols with Lawesson's Reagent and Saponification of *N*-Thioacylamino Esters / T. Nishio, H. Sekiguchi // *Heterocycles.* – 2002. – Vol. 58, № 1. – P. 203–212.
86. A simple and efficient one step synthesis of benzoxazoles and benzimidazoles from carboxylic acids / Y. Wang, K. Sarris, D. R. Sauer, S. W. Djuric // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 28. – P. 4823–4826.
87. Microwave-assisted one step high-throughput synthesis of benzimidazoles / S.-Y. Lin, Y. Isome, E. Stewart et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 17. – P. 2883–2886.
88. Seijas J. A. Straightforward microwave-assisted synthesis of 2-thiazolines using Lawesson's reagent under solvent-free / J. A. Seijas, M. P. Vázquez-Tato, J. Crecente-Campo // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64, № 39. – P. 9280–9285.

89. Rauf A. Solvent-free synthesis of 2-alkyl and 2-alkenyl-benzothiazoles from fatty acids under microwave irradiation / A. Rauf, S. Gangal, S. Sharma // *Indian J. Chem., B.* – 2008. – Vol. 47, № 4. – P. 601–605.
90. Synthesis of functionalized oxazolines and oxazoles with DAST and deoxo-fluor / A. J. Phillips, Y. Uto, P. Wipf et al. // *Org. Lett.* – 2000. – Vol. 2, №8. – P. 1165–1168.
91. Bin F. Convenient synthesis of bis(oxazoline) dicarboxylate derivatives / F. Bin, D. Da-Ming, X. Qing // *Chin. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 15, № 4. – P. 383–385.
92. Chuzel O. Assembly of Chiral Monodentate Ligands to Chelates by Donor-Acceptor Interactions / O. Chuzel, C. Magnier // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – Vol. 19, № 8. – P. 1010–1019.
93. Kangani C. O. One pot direct synthesis of oxazolines, benzoxazoles, and oxadiazoles from carboxylic acids using the Deoxo-Fluor reagent / C. O. Kangani, D. E. Kelley, B. W. Day // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 37. – P. 6497–6499.
94. Fukuhara T. A Facile Synthesis of Oxazolines, Thiazolines, and Imidazolines Using α,α -Difluoroalkylamines / T. Fukuhara, C. Hasegawa, S. Hara // *Synthesis.* – 2007. – № 10. – P. 1528–1534.
95. Wuts P. G. M. The Synthesis of Oxazolines Using the Vilsmeier Reagent / P. G. M. Wuts, J. M. Northuis, T. A. Kwan // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 26. – P. 9223–9225.
96. Reddy A. C. S. Fluoro organics: Facile syntheses of novel 2- or 4-trifluoromethyl-1*H*-aryl-1,5-diazepines, oxazepines, thiazepines, 2-(1,1,1-trifluoroacetyl)imidazoles, oxazoles and thiazoles / A. C. S. Reddy, P. S. Rao, R. V. Venkataratnam // *Tetrahedron.* – 1997. – Vol. 53, № 16. – P. 5847–5854.
97. Narsaiah B. Facile syntheses of novel 2-(1,1,1-trifluoroacetyl)imidazoles, oxazoles, quinazolines and pyrimidines / B. Narsaiah, A. Sivaprasad, R. V. Venkataratnam // *J. Fluor. Chem.* – 1994. – Vol. 66, № 1. – P. 47–50.
98. Cee V. J. A one-pot method for the synthesis of 2-aminobenzimidazoles and related heterocycles / V. J. Cee, N. S. Downing // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 22. – P. 3747–3750.
99. Gogoi P. An efficient and one-pot synthesis of imidazolines and benzimidazoles via anaerobic oxidation of carbon-nitrogen bonds in water / P. Gogoi, D. Konwar // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 1. – P. 79–82.
100. Selective synthesis of 2-aryl-1-arylmethyl-1*H*-1,3-benzimidazoles in water at ambient temperature / P. Salehi, M. Dabiri, M. Ali Zolfigol et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 15. – P. 2557–2560.
101. The synthesis of fused imidazoles and benzthiazoles from (hetero)aromatic ortho-diamines or ortho-aminothiophenole and aldehydes / S. B. Ryabukhin, A. S. Plaskon, D. M. Volochnyuk, A. A. Tolmachev // *Химия азотсодержащих гетероциклов : Междунар. науч-техн. конф. : тез. докл.* – Харьков, 2006. – P. 171.
102. Kodomari M. Solvent-Free Synthesis of 2-Aryl and 2-Alkylbenzothiazoles on Silica Gel Under Microwave Irradiation / M. Kodomari, Y. Tamaru, T. Aoyama // *Synth. Commun.* – 2004. – Vol. 34, № 16. – P. 3029–3036.
103. Some New Aspects of the Boyer Reaction / R. Chakraborty, V. Franz, G. Bez et al. // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 19. – P. 4145–4148.
104. Reddy D. S. Synthesis and Conformational Studies of Dipeptides Constrained by Disubstituted 3-(Aminoethoxy)propionic Acid Linkers / D. S. Reddy, D. V. Velde, J. Aubé // *J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 69, № 5. – P. 1716–1719.
105. Modular Synthesis of Cyclic Peptidomimetics Inspired by γ -Turns / S. K. Ramanathan, J. Keeler, H.-L. Lee et al. // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 6. – P. 1059–1062.
106. One-Step Synthesis of Oxazoline and Dihydrooxazine Libraries / P. Chaudhry, F. Schoenen, B. Neuenswander et al. // *J. Comb. Chem.* – 2007. – Vol. 9, № 3. – P. 473–476.
107. Ishihara M. Direct oxidative conversion of aldehydes and alcohols to 2-imidazolines and 2-oxazolines using molecular iodine / M. Ishihara, H. Togo // *Tetrahedron.* – 2007. – Vol. 63, № 6. – P. 1474–1480.
108. Cu-Nanoparticles: efficient catalysts for the oxidative cyclization of Schiff's bases / M. Kidwai, V. Bansal, A. Saxena et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 46. – P. 8049–8053.
109. Oxidative cyclization of thiophenolic and phenolic Schiff's bases promoted by PCC: a new oxidant for 2-substituted benzothiazoles and benzoxazoles / C. Praveen, K. H. Kumar, D. Muralidharan, P. T. Perumal // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64, № 10. – P. 2369–2374.

110. Heteroaromatic alanine derivatives bearing (oligo)thiophene units: synthesis and photophysical properties / S. P. G. Costa, E. Oliveira, C. Lodeiro, M. M. M. Raposo // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 36. – P. 5258–5261.
111. Synthesis and photophysical characterization of new fluorescent *bis*-amino acids bearing a heterocyclic bridge containing benzoxazole and thiophene / S. P. G. Costa, R. M. F. Batista, M. M. M. Raposo // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64, № 41. – P. 9733–9737.
112. Jurčík V. The preparation of new enantiopure imidazolinium salts and their evaluation as catalysts and shift reagents / V. Jurčík, R. Wilhelm // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2006. – Vol. 17, № 5. – P. 801–810.
113. Poly(ethylene glycol) (PEG) as an efficient and recyclable reaction medium for the synthesis of dibenz[*b,f*]-1,4-oxazepine / Y. R. Jorapur, G. Rajagopal, P. J. Saikia, R. R. Pal // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 9. – P. 1495–1497.
114. Crisp G. T. Palladium-catalyzed carbonylative coupling of vinyl triflates with organostannanes. A total synthesis of $(\pm)\Delta^{9(12)}$ -Cannabinene / G. T. Crisp, W. J. Scott, J. K. Stille // *J. Am. Chem. Soc.* – 1984. – Vol. 106, № 24. – P. 7500–7506.
115. Cacchi S. Palladium-catalyzed carbonylation of enol triflates. A novel method for one-carbon homologation of ketones to α,β -unsaturated carboxylic acid derivatives / S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar // *Tetrahedron Lett.* – 1985. – Vol. 26, № 8. – P. 1109–1112.
116. Fevig J. M. New approach to Strychnos alkaloids. Stereocontrolled total synthesis of $(\pm)$ -dehydrotubifoline / J. M. Fevig, R. W. Marquis, L. E. Overman // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991. – Vol. 113, № 13. – P. 5085–5086.
117. Balázs Á. Synthesis of alicyclic N-substituted 1,3-amino alcohols via 1,3-oxazines / Á. Balázs, Z. Szakonyi, F. Fülöp // *J. Heteroc. Chem.* – 2007. – Vol. 44, № 3. – P. 403–406.
118. Modular Synthesis of Cyclic Peptidomimetics Inspired by γ -Turns / S. K. Ramanathan, J. Keeler, H.-L. Lee et al. // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 6. – P. 1059–1062.
119. Morikawa T. A New Class of Nitrosoureas. VIII. Synthesis and Antitumor Activity of 3-Substituted 1-(2-Chloroethyl)-3-(*trans*-2-hydroxy-cyclohexyl)-1-nitrosoureas / T. Morikawa // *Chem. Pharm. Bull.* – 1983. – Vol. 31, № 5. – P. 1646–1651.
120. A rational synthesis of *trans*-2-(3-phenylprop-1-yl)cyclohexylamino-2-oxazoline enantiomers / J. Schindler, F. Faigl, L. Hegedűs et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – Vol. 19, № 7. – P. 773–778.
121. 2-Amino-2-oxazolines as Subtype Selective α_2 Adrenoceptor Agonists / W. C. Wong, W. Sun, W. Cui et al. // *J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 43, № 9. – P. 1699–1704.
122. Padmaja A. Synthesis of a new class of 2-oxazolines and 2-thiazolines / A. Padmaja, T. Payaniu, K. Mahesh // *Indian J. Chem., B.* – 2008. – Vol. 47, № 11. – P. 1713–1725.
123. Clay catalyzed conversion of isatoic anhydride to 2-(*o*-aminophenyl)oxazolines / A. S. Gajare, N. S. Shaikh, G. K. Jnaneshwara et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 2000. – № 6. – P. 999–1001.
124. A New and Efficient Access to Oxazoline-5-carboxylates and Amino Acid Derivatives with Cyclopropyl Groups / M. W. Nötzel, M. Tamm, T. Labahn et al. // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 12. – P. 3850–3852.
125. Harmata M. Silver-Catalyzed Preparation of Oxazolines from N-Propargylamides / M. Harmata, C. Huang // *Synlett.* – 2008. – № 9. – P. 1399–1401.
126. Reisch J. Acetylenic chemistry: Part 13. Synthesis of oxazoles and oxazoloquinazolines from *o*-amino-N-(1,1-disubstituted-propynyl)benzamide / J. Reisch, C. O. Usifoh, J. O. Oluwadiya // *J. Heterocycl. Chem.* – 1989. – Vol. 26, № 5. – P. 1495–1498.
127. Triazole Antifungals. III. Stereocontrolled Synthesis of an Optically Active Triazolylmethyloxirane Precursor to Antifungal Oxazolidine Derivatives / T. Konosu, T. Miyaoka, Y. Tajima, S. Oida // *Chem. Pharm. Bull.* – 1991. – Vol. 39, № 9. – P. 2241–2246.
128. Matsushima Y. Intramolecular conjugate addition of γ - and δ -trichloroacetimidoyloxy- α,β -unsaturated esters in an acyclic system / Y. Matsushima, J. Kino // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64, № 18. – P. 3943–3952.
129. 2-Oxazolines (4,5-dihydro-oxazoles) by organoselenium-induced cyclisation of allylic ureas / C. Betancor, E. I. León, T. Prange et al. // *Chem. Commun.* – 1989. – № 8. – P. 450–452.
130. Пат. 6127546 США, МПК B01J 31/24, C07B 61/00, C07D 233/54. Process for the preparation of oxazoline compound / P. J. Kyu, C. K. Seok, L. H. Won et al. – № 09/515591 ; заявл. 29.02.2000 ; опубл. 03.10.2000.

131. Unexpected Reaction of 3-Phenyl-3-chloro-2-oxopropanoic Acid Derivatives with Sodium Azide. A Novel Synthesis of Highly Functionalized Oxazolines / V. A. Mamedov, A. T. Gubaidullin, I. A. Litvinov, S. Tsuboi // *Heterocycles*. – 2000. – Vol. 52, № 3. – P. 1385–1391.
132. Ueda S. Synthesis of 2-Arylbenzoxazoles by Copper-Catalyzed Intramolecular Oxidative CO Coupling of Benzanilides / S. Ueda, H. Nagasawa // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – Vol. 47, № 34. – P. 6411–6413.
133. Kisanga P. P(RNCH₂CH₂)₃N-catalyzed diastereoselective synthesis of oxazolines / P. Kisanga, P. Ilankumaran, J. G. Verkade // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol. 42, № 36. – P. 6263–6266.
134. Алициклические эпоксидные соединения. Реакционная способность / Л. И. Касьян, А. О. Касьян, С. И. Оковитый, И. Н. Тарабара. – Днепропетровск : Изд-во ДНУ, 2003. – 516 с.
135. Касьян Л. И. Реакции алициклических эпоксидных соединений с азотсодержащими нуклеофильными реагентами / Л. И. Касьян, С. И. Оковитый, А. О. Касьян // *Журн. орган. химии*. – 2004. – Т. 40, вып. 1. – С. 11–42.
136. Aziridines and epoxides in organic synthesis // Ed. A. K. Yudin. – Weinheim : Wiley-VCH, 2006. – 495 p.
137. Касьян Л. И. Аминоспирты с каркасными фрагментами. Синтез, реакции и пути использования / Л. И. Касьян, В. А. Пальчиков // *Журн. орган. химии*. – 2010. – Т. 46, вып. 1. – С. 7–43.
138. Kazi A. B. Stereospecific Synthesis of Functionalized Ether Phospholipids / A. B. Kazi, S. Shidmand, J. Hajdu // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64, № 26. – P. 9337–9347.
139. Lago M. A. Enantioselective routes to protected *syn*- and *anti*- β -phenylcysteines / M. A. Lago, J. Samanen, J. D. Elliott // *J. Org. Chem.* – 1992. – Vol. 57, № 12. – P. 3493–3496.
140. Синтез новых каркасных спирооксазолинов / А. В. Гайдай, Л. А. Капран, И. А. Левандовский и др. // XII Конф. молодых ученых та студентів-хіміків південного регіону України : тези доп. – Одесса, 2009. – С. 10.
141. Synthesis of novel cage spiro oxazolines based on D3-trishomocubane / A. V. Gaidai, I. A. Levandovskiy, O. A. Cherenkova, T. E. Shubina // *Intern. Conf. Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles : abstr. pap.* – Kharkiv, Ukraine, 2009. – P. 47.
142. Kilburn J. P. Solid-phase synthesis of substituted 2-aminomethylbenzimidazoles / J. P. Kilburn, J. Lau, R. C. F. Jones // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – Vol. 41, № 28. – P. 5419–5421.
143. Shimizu M. Regiospecific Preparation of 2-Oxazolines Promoted by Silicon Tetrafluoride / M. Shimizu, H. Yoshioka // *Heterocycles*. – 1988. – Vol. 27, № 11. – P. 2527–2529.
144. The behavior of indene oxide in the ritter reaction: A simple route to *cis*-aminoindanol / C. H. Senanayake, F. E. Roberts, L. M. DiMichele et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol. 36, № 23. – P. 3993–3996.
145. Regio- and stereocontrolled syntheses of cyclic chiral *cis*-amino alcohols from 1,2-diols or epoxides / C. H. Senanayake, L. M. DiMichele, J. Liu et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol. 36, № 42. – P. 7615–7618.
146. Versatile route to 2,6-dideoxyamino sugars from non-sugar materials: Syntheses of vicensamine and kedarosamine / Y. Matsushima, T. Nakayama, S. Tohyama et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 2001. – № 6. – P. 569–577.
147. Amino Acids and Peptides; 70.1 Optically Active α -Amino Acids, N-Boc-Aminoaldehydes and α -Amino- β -hydroxy Acid from 2,3-Epoxy Alcohols / U. Schmidt, M. Respondek, A. Lieberknecht et al. // *Synthesis*. – 1989. – № 4. – P. 256–261.
148. Взаимодействие окисей интернальных перфторолефинов с мочевиной / Л. В. Салоутина, А. Я. Запелов, В. И. Салоутин и др. // *Журн. орган. химии*. – 2009. – Т. 45, вып. 6. – С. 878–884.
149. Abdel-Jalil R. J. An expeditious approach to tri-substituted chiral thiazolines / R. J. Abdel-Jalil, M. Saeed, W. Voelter // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol. 42, № 13. – P. 2435–2437.
150. Griesbeck A. G. Oxazole-Carbonyl photocycloadditions: selectivity pattern and synthetic route to erythro α -amino, β -hydroxy ketones / A. G. Griesbeck, M. Fiege, J. Lex // *Chem. Commun.* – 2000. – № 7. – P. 589–590.
151. Butler D. C. D. Room Temperature Ring-Opening Cyclization Reactions of 2-Vinylaziridines with Isocyanates, Carbodiimides, and Isothiocyanates Catalyzed by [Pd(OAc)₂]/PPh₃ / D. C. D. Butler, G. A. Inman, H. Alper // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 19. – P. 5887–5890.

152. Ring expansion of N-acyl aziridine-2-imides to oxazoline-4-imides, useful precursors of pure β -Hydroxy- α -aminoacids / G. Cardillo, L. Gentilucci, A. Tolomelli, C. Tomasini // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38, № 39. – P. 6953–6956.
153. Cardillo G. Synthesis of optically pure threonine-containing dipeptides by regio- and stereo-controlled ring expansion of aziridine-2-imide derivatives / G. Cardillo, L. Gentilucci, A. Tolomelli // *Chem. Commun.* – 1999. – № 2. – P. 167–168.
154. Cardillo G. Dipeptides containing D-serine or D-isoserine from the same (R)-aziridine-2-imide by a simple reversal of the synthetic procedure Original Research Article / G. Cardillo, L. Gentilucci, A. Tolomelli // *Tetrahedron.* – 1999. – Vol. 55, № 52. – P. 15151–15158.
155. Eastwood F. W. Preparation of new 2,4-disubstituted oxazoles from N-acylaziridines / F. W. Eastwood, P. Perlmutter, Q. Yang // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1997. – №1. – P. 35–42.
156. Synthesis of ferrocenyl-oxazolines by ring expansion of N-ferrocenoyl-aziridine-2-carboxylic esters / B. F. Bonini, M. Fochi, M. Comes-Franchini et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2003. – Vol. 14, № 21. – P. 3321–3327.
157. Cardillo G. Asymmetric synthesis of syn hydroxyphenylalanine via aziridine ring expansion to an oxazoline / G. Cardillo, L. Gentilucci, A. Tolomelli // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40, № 47. – P. 8261–8264.
158. Aggarwal V. K. Asymmetric Sulfur Ylide Mediated Aziridination: Application in the Synthesis of the Side Chain of Taxol / V. K. Aggarwal, J.-L. Vasse // *Org. Lett.* – 2003. – Vol. 5, № 21. – P. 3987–3990.
159. Hori K. A Theoretical and Experimental Study on Acid-Catalyzed Isomerization of 1-Acy laziridines to the Oxazolines. Reexamination of a Possible S_Ni Mechanism by Using *ab Initio* Molecular Orbital Calculations / K. Hori, T. Nishiguchi, A. Nabeya // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62, № 10. – P. 3081–3088.
160. Cardillo G. The Ring Expansions of Glyceraldehyde-Derived Aziridine-2-carboxylates to Oxazolines Take Place with an Uncommon Regiochemistry / G. Cardillo, L. Gentilucci, G. P. Mohr // *Eur. J. Org. Chem.* – 2001. – № 18. – P. 3545–3551.
161. The asymmetric synthesis of 2,2-dialkyl carboxylic esters and 2,2-disubstituted dihydronaphthalenes / A. I. Meyers, R. H. Wallace, M. Harre, R. Garland // *J. Org. Chem.* – 1990. – Vol. 55, № 10. – P. 3137–3143.
162. Trost B. M. A general synthetic strategy toward aminocyclopentitol glycosidase inhibitors. Application of palladium catalysis to the synthesis of allosamizoline and mannostatin A / B. M. Trost, D. L. Van Vranken // *J. Am. Chem. Soc.* – 1993. – Vol. 115, № 2. – P. 444–458.
163. Cook G. R. Chloride effect on the palladium-catalyzed allylic substitution vs elimination of cyclic vinyloxazolidinones and oxazolines / G. R. Cook, P. S. Shanker // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, № 28. – P. 4991–4994.
164. Chiral dipole-stabilized anions: experiment and theory in benzylic and allylic systems. Stereoselective deprotonations, pyramidal inversions, and stereoselective alkylations of lithiated (tetrahydroisoquinolyl)oxazolines / K. Rein, M. Goicoechea-Pappas, T. V. Anklekar et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1989. – Vol. 111, № 6. – P. 2211–2217.
165. Evolution of the Total Syntheses of Ustiloxin Natural Products and Their Analogues / P. Li, C. D. Evans, Y. Wu et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – Vol. 130, № 7. – P. 2351–2364.
166. Nakayama K. Practical asymmetric synthesis of α -methylserine derivatives under mild phase-transfer conditions / K. Nakayama, K. Maruoka // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 38. – P. 5461–5463.
167. Пат. 6228868 США, МПК A61P 35/00; C07D 263/14; C07D 413/04. Oxazoline antiproliferative agents / S. L. Gwaltney, H.-S. Jae, D. M. Kalvin et al. – № 09/360463 ; заявл. 23.07.1999 ; опубл. 08.05.2001 // РЖХим. 02.14. – 190.100П.
168. Yadav J. S. First and stereoflexible synthesis of vinylous Taxol side chains / J. S. Yadav, S. Chandrasekhar, P. K. Sasmal // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38, № 50. – P. 8765–8768.
169. Gou D. M. A practical chemoenzymic synthesis of the taxol C-13 side chain N-benzoyl-(2R,3S)-3-phenylisoserine / D. M. Gou, Y. C. Liu, C. S. Chen // *J. Org. Chem.* – 1993. – Vol. 58, № 5. – P. 1287–1289.
170. The application of the intermediate 2-methyl-glyco-[2,1-*d*]-2-oxazolines for glycoside synthesis / S. S. Pertel, V. Y. Chirva, A. L. Kadun, E. S. Kakayan // *Carbohydr. Res.* – 2000. – Vol. 329, № 4. – P. 895–899.

171. Synthesis and microbiological activity of some N-(2-hydroxy-4-substitutedphenyl) benzamides, phenylacetamides and furamides as the possible metabolites of antimicrobial active benzoxazoles / E. Aki-Sener, K. K. Bingöl, Ö. Temiz-Arpacı et al. // *Il Farmaco*. – 2002. – Vol. 57, № 6. – P. 451–456.
172. Capriati V. Azaenolates of 2-Chloromethyl-4-methoxymethyl-5-phenyl-2-oxazoline – A Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Oxazolinylloxiranes / V. Capriati, S. Florio, R. Luisi // *Eur. J. Org. Chem.* – 2001. – № 11. – P. 2035–2039.
173. Allen P. Hydrolysis of N-Methyl-2,4,4-substituted Δ^2 -Oxazolinium Iodides / P. Allen, J. Ginos // *J. Org. Chem.* – 1963. – Vol. 28, № 10. – P. 2759–2762.
174. Trifluoroacetylation and Subsequent Pyrolysis of 2-Amino-2-oxazolines / C. Tanaka, K. Nasu, N. Yamamoto, M. Shibata // *Chem. Pharm. Bull.* – 1982. – Vol. 30, № 9. – P. 3374–3376.
175. Kouklovsky C. α,β -Unsaturated oxazolines, a powerful tool in asymmetric Diels–Alder cycloadditions / C. Kouklovsky, A. Pouilhes, Y. Langlois // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – Vol. 112, № 18. – P. 6672–6679.
176. Laaziri A. Electrophilic ring opening of oxazolines derived from serine and threonine: A practical entry to N(N)-protected β -halogeno α -aminoesters / A. Laaziri, J. Uziel, S. Jugé // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1998. – Vol. 9, № 3. – P. 437–447.
177. Helmboldt H. Synthesis and Lewis acid catalyzed Claisen rearrangement of 2-(1,3-oxazolin-2-yl)-substituted allyl vinyl ethers / H. Helmboldt, M. Hiersemann // *Tetrahedron*. – 2003. – Vol. 59, № 23. – P. 4031–4038.
178. Efficient Syntheses and Ring-Opening Reactions of *trans*- and *cis*-Oxazoline-5-carboxylates / S.-H. Lee, J. Yoon, K. Nakamura, Y.-S. Lee // *Org. Lett.* – 2000. – Vol. 2, № 9. – P. 1243–1246.
179. Sulfonamide Ligands Attained Through Opening of Saccharin Derivatives / R. I. Robinson, R. Fryatt, C. Wilson, S. Woodward // *Eur. J. Org. Chem.* – 2006. – № 19. – P. 4483–4489.
180. Synthesis of (*R*)-serine-2-d and its conversion to the broad-spectrum antibiotic fludalanine / P. J. Reider, R. S. Eichen Conn, P. Davis et al. // *J. Org. Chem.* – 1987. – Vol. 52, № 15. – P. 3326–3334.
181. Highly Enantioselective Phase-Transfer-Catalytic Alkylation of 2-Phenyl-2-oxazoline-4-carboxylic Acid *tert*-Butyl Ester for the Asymmetric Synthesis of α -Alkyl Serines / S. Jew, Y.-J. Lee, J. Lee et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – Vol. 43, № 18. – P. 2382–2385.
182. Unnatural α -alkylserines as building blocks for potential peptide based drugs: phase-transfer catalytic solidphase synthesis of α -alkylserine / J. Lee, M.-H. Kim, M.-M. Lee et al. // XXth Intern. Symp. Med. Chem. – Vienna, Austria // *Drugs Fut.* – 2008. – Vol. 33, Suppl. A. – P. 199.
183. Highly Enantioselective Synthesis of (2*S*)- α -(Hydroxymethyl)-glutamic Acid by the Catalytic Michael Addition of 2-Naphthalen-1-yl-2-oxazoline-4-carboxylic Acid *tert*-Butyl Ester / Y.-J. Lee, J. Lee, M.-J. Kim et al. // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 15. – P. 3207–3209.
184. Copper-mediated direct arylation of benzoxazoles with aryl iodides / T. Yoshizumi, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 10. – P. 1598–1600.
185. Wiedemann S. H. Rhodium-Catalyzed Direct C–H Addition of 4,4-Dimethyl-2-oxazoline to Alkenes / S. H. Wiedemann, R. G. Bergman, J. A. Ellman // *Org. Lett.* – 2004. – Vol. 6, № 10. – P. 1685–1687.
186. Gawley R. E. Acyclic stereoselection in the alkylation of chiral dipole-stabilized organolithiums: a self-immolative chirality transfer process for the synthesis of primary amines / R. E. Gawley, K. Rein, S. Chemburkar // *J. Org. Chem.* – 1989. – Vol. 54, № 13. – P. 3002–3004.
187. Toste F. D. Functional group diversity by ruthenium-catalyzed olefin cross-metathesis / F. D. Toste, A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs // *Pure Appl. Chem.* – 2002. – Vol. 74, № 1. – P. 7–10.
188. Meyers A. I. Chiral Oxazolines – Their Legacy as Key Players in the Renaissance of Asymmetric Synthesis / A. I. Meyers // *J. Heterocycl. Chem.* – 1998. – Vol. 35, № 5. – P. 991–1002.
189. Meyers A. I. Asymmetric carbon-carbon bond formation from chiral oxazolines / A. I. Meyers // *Acc. Chem. Res.* – 1978. – Vol. 11, № 10. – P. 375–381.
190. Husinec S. Chiral oxazolines in 1,3-dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides / S. Husinec, V. Savic // *J. Serb. Chem. Soc.* – 1998. – Vol. 63, № 12. – P. 921–930.
191. Synthesis of Substituted 1,7-Diaza-12-crown-4 Containing Oxazolines and Its Application / C. Wang, S. Yun, Z. C. Leng et al. // *Chin. J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 23, № 4. – P. 384–386.
192. Synthetic Approach To Substituted Cyclopropanes Based on the Coupling Reaction of Lithiated Chloroalkyloxazolines with Fischer Carbene Complexes / S. Florio, F. M. Perna, R. Luisi et al. // *J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 69, № 16. – P. 5480–5482.

193. Meyers A. I. A facile cleavage of oxazolines to carbinols / A. I. Meyers, M. Shimano // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – Vol. 34, № 31. – P. 4893–4896.
194. Practical reduction of oxazolines to alcohols / A. Bernardi, S. G. Ouellet, R. Angelaud, P. D. O'Shea // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 47. – P. 6707–6708.
195. Reduction of 2,3-Dihydroisoxazoles to β -Amino Ketones and β -Amino Alcohols / P. Aschwanden, L. Kværnø, R. W. Geisser et al. // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 25. – P. 5741–5742.
196. Enantiospecific Synthesis of (R)- and (S)-2,3-Diaminopropanol from L- and D-Serine / F. Demirci, A. H. Haines, C. Jia, D. Wu // *Synthesis.* – 1996. – № 2. – P. 189–191.
197. Пат. 2806083 Франция, МПК C07C 233/73; C07C 403/18; C07D 263/10. 4-Carboxymethyl- or 4-carboxy-oxazoline derivative preparation, for use as a pharmaceutical intermediate, comprises cyclizing allylic amine using palladium compound catalyst then oxidizing the obtained vinyl-oxazoline / P. J. Kyu, C. K. Seok, L. H. Won et al. – № 0003417; заявл. 13.03.2000; опубл. 14.09.2001 // РЖХим. 02.06.-190.137П.
198. Novel oxazoline-mediated syntheses of heterocycles / S. Florio, V. Capriati, L. Degennaro et al. // *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений «Кислород- и серусодержащие гетероциклы»* (под ред. В.Г. Карцева). – М.: IBS PRESS, 2003. – Т. 1. – С. 136–141.
199. Meyers A. I. Oxazolines. XX. Synthesis of achiral and chiral thiiranes and olefins by reaction of carbonyl compounds with 2-(alkylthio)-2-oxazolines / A. I. Meyers, M. E. Ford // *J. Org. Chem.* – 1976. – Vol. 41, № 10. – P. 1735–1742.
200. Overly K. R. Studies toward the application of oxazolineepoxide equivalency in 1,3-asymmetric induction / K. R. Overly, J. M. Williams, G. J. McGarvey // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – Vol. 31, № 32. – P. 4573–4576.
201. Kang S. H. Intramolecular cyclization of C_2 symmetric and *meso*-iodo amino alcohols: A synthetic approach to azasugars / S. H. Kang, D. H. Ryu // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38, № 4. – P. 607–610.
202. A facile and efficient one-pot synthesis of thiirans by the reaction of benzoxazolyl β -ketosulfides with $\text{NaBH}_4/\text{NaOH}$ / N. Yamada, M. Mizuochi, M. Takeda et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 7. – P. 1166–1168.
203. Амбарцумова Р. Ф. Гидроксиалкилирование и раскрытие гетероцикла – конкурирующие реакции аминобензозолов с оксиранами / Р. Ф. Амбарцумова, Л. П. Космачева // *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений «Азотистые гетероциклы и алкалоиды»* (под ред. В. Г. Карцева, Г. А. Толстикова). – М.: Иридиум-пресс, 2001. – Т. 2. – С. 17.
204. Iwamoto K. Reaction of *o*-Oxazolinyllithium with Carbon Monoxide. Carbonylative Cyclization via an Aroyllithium Intermediate / K. Iwamoto, N. Chatani, S. Murai // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 23. – P. 7944–7948.
205. Oxazoline N-Oxide Mediated [2+3] Cycloadditions. Application to a Formal Synthesis of (+)-Carpetimycin A / M. Mauduit, C. Kouklovsky, Y. Langlois, C. Riche // *Org. Lett.* – 2000. – Vol. 2, № 8. – P. 1053–1056.
206. Stereoselective synthesis of pachastrissamine (jaspine B) / C. Ribes, E. Falomir, M. Carda, J. A. Marco // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62, № 23. – P. 5421–5425.
207. Chen R. Studies on the Synthesis of Phosphorus Heterocycles I. [1,4,3]Thiazaphosphorino[3,4-*b*] [1,3,2]benzodiazaphosphorine 12-Oxides / R. Chen, R. Bao // *Synthesis.* – 1989. – № 8. – P. 618–621.
208. Florio S. An efficient synthesis of oxiranyl oxazolines and elaboration to acyl oxiranes / S. Florio, V. Capriati, S. Di Martino // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, № 31. – P. 5639–5642.
209. Deprotonation of Oxazolinyloxiranes: Formation of Substituted Acyloxiranes / S. Florio, V. Capriati, S. Di Martino, A. Abboto // *Eur. J. Org. Chem.* – 1999. – № 2. – P. 409–417.
210. Stereospecific β -Lithiation of Oxazolinyloxiranes: Synthesis of α,β -Epoxy- γ -butyrolactones / V. Capriati, L. Degennaro, R. Favia et al. // *Org. Lett.* – 2002. – Vol. 4, № 9. – P. 1551–1554.
211. A Stereospecific Synthesis of Oxazolinyloxiranes / A. Abboto, V. Capriati, L. Degennaro et al. // *J. Org. Chem.* – 2001. – Vol. 66, № 9. – P. 3049–3058.
212. Synthesis of Allylic Alcohols from Oxazolinyloxiranes / F. M. Perna, V. Capriati, S. Florio, R. Luisi // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67, № 24. – P. 8351–8359.
213. An unexpected base-promoted isomerization of oxazolinyllaryl oxiranes: synthesis of oxazolinyllaryl alkanones / F. M. Perna, V. Capriati, S. Florio, R. Luisi // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43, № 43. – P. 7739–7742.

- 214.** Oxiranyllithium based synthesis of α -keto-2-oxazolines / V. Capriati, S. Florio, R. Luisi et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – Vol. 41, № 45. – P. 8835–8838.
- 215.** Пат. 2798930 Франция, МПК C07C 213/00; C07C 213/04; C07C 213/06. Compose oxazoline-2 et procede de preparation de la trimebutine / B. Laboue, M. Bulliard, S. Frein, S. Rouissiasse. – № 9911892 ; заявл. 23.09.1999 ; опубл. 30.03.2001 // РЖХим. 02.04.-190.128П.
- 216.** Stereoselective total synthesis of (2*S*,3*R*)-3-hydroxypipicolinic acid / V. T. Pham, J.-E. Joo, Y.-S. Tian et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – Vol. 19, № 3. – P. 318–321.
- 217.** Disoxaril-related 3-(diethylamino)-5-phenylisoxazoles / M. Mazzei, R. Dondero, B. Ledda et al. // *Il Farmaco.* – 2000. – Vol. 55, № 2. – P. 119–124.
- 218.** Tao J. Recent Advances in Developing Chemoenzymatic Processes for Active Pharmaceutical Ingredients / J. Tao, L. Zhao, N. Ran // *Org. Proc. Res. Dev.* – 2007. – Vol. 11, № 2. – P. 259–267.
- 219.** Пат. 6476232 США, МПК C07C 319/14; C07D 217/26; C07D 263/14. 4-(2-Amino-1-hydroxyethyl)oxazoline derivate and method for producing same / T. Inaba, Y. Yamada. – № 09/983978 ; заявл. 26.10.2001 ; опубл. 25.04.2002 // РЖХим. 03.15-190.122П.
- 220.** Synthesis and microbiological activity of some novel 5-benzamido- and 5-phenylacetamido-substituted 2-phenylbenzoxazole derivatives / E. A. Sener, O. Temiz Arpaci, I. Yalcin, N. Altanlar // *Il Farmaco.* – 2000. – Vol. 55, № 5. – P. 397–405.
- 221.** Synthesis and microbiological activity of some N-(*o*-hydroxyphenyl)benzamides and phenylacetamides as the possible metabolites of antimicrobial active benzoxazoles: part II / E. A. Sener, K. K. Bingöl, I. Ören et al. // *Il Farmaco.* – 2000. – Vol. 55, № 6-7. – P. 469–476.
- 222.** Synthesis and microbiological activity of some novel N-[2-(*p*-substitutedphenyl)-5-benzoxazolyl]-cyclohexyl carboxamide, -cyclohexyl acetamide and -cyclohexyl propionamide derivatives / O. T. Arpaci, E. A. Sener, I. Yalcin, N. Altanlar // *Il Farmaco.* – 2002. – Vol. 57, № 9. – P. 771–775.
- 223.** Arpaci O.T. Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2-(*p*-substituted-phenyl)-5-substituted-carbonylaminobenzoxazoles / O. T. Arpaci, I. Oren, N. Altanlar // *Il Farmaco.* – 2000. – Vol. 57, № 3. – P. 175–181.
- 224.** Synthesis, antimicrobial activity, pharmacophore analysis of some new 2-(substitutedphenyl/benzyl)-5-[(2-benzofuryl)carboxamido]benzoxazoles / S. Alper-Hayta, M. Arisoy, O. Temiz-Arpaci et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43, № 11. – P. 2568–2578.
- 225.** Synthesis and biological activity of some new benzoxazoles / O. Temiz-Arpaci, I. Yildiz, S. Ozkan // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43, № 7. – P. 1423–1431.
- 226.** McKee M.L. Synthesis, metal ion binding, and biological evaluation of new anticancer 2-(2'-hydroxyphenyl)benzoxazole analogs of UK-1 / M. L. McKee, S. M. Kerwin // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16, № 4. – P. 1775–1783.
- 227.** Synthesis of new carbon-11 labeled benzoxazole derivatives for PET imaging of 5-HT₃ receptor / M. Gao, M. Wang, G. D. Hutchins, Q.-H. Zheng // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43, № 7. – P. 1570–1574.
- 228.** Synthesis and structure-activity relationships of C12-C13-oxazoline derivatives of epothilone A / B. Pfeiffer, K. Hauenstein, P. Merz et al. // *XXth Intern. Symp. Med. Chem.* – Vienna, Austria // *Drugs Fut.* – 2008. – Vol. 33, Suppl. A. – P. 308–309.
- 229.** The chemistry and biology of epothilones – the wheel keeps turning / K.-H. Altmann, B. Pfeiffer, S. Arseniyadis et al. // *Chem. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 2, № 4. – P. 396–423.
- 230.** Пат. 2834216 Франция, МПК A61K 31/07; A61K 31/42; A61K 38/55. Composition comprising at least an oxazolin for inhibiting Langerhans cell migration, and uses thereof / P. Msika, N. Piccardi, A. Piccirilli. – № 0116917 ; заявл. 27.12.2001 ; опубл. 04.07.2003 // РЖХим. 04.07-190.248П.
- 231.** Пат. 39936 Україна, МПК A01N 43/76, C07D 263/14, A01P 7/04. 2-(2,6-Дифторфеніл)-4-(2-етоксиг-4-трет-бутилфеніл)-2-оксазолін, спосіб мітицидної обробки та мітицидна композиція / Д. Сузукі, Й. Кікучі, К. Тода та ін. – № 94105973 ; заявл. 28.04.1992 ; опубл. 16.07.2001 // РЖХим. 02.19.-190.321П.
- 232.** Машковский М.Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – Изд. 14, Т. 1,2. – М. : Новая волна, 2002. – Т. 1. – 608 с., – Т. 2. – 539 с.
- 233.** In-vitro investigation of oxazol and urea analogues of morphinan at opioid receptors / X. Peng, B. I. Knapp, J. M. Bidlack, J. L. Neumeyer // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15, № 12. – P. 4106–4112.

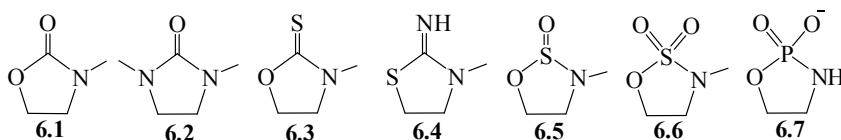
234. Пат. 1343514 Англия, МПК C07D 263/10, A61K 27/00, C07D 85/36. 2-p-Phenylbenzyl-oxazolines / A.H. Robins. Co. Inc. – № 48096/71 ; заявл. 15.10.1971 ; опубл. 09.01.1974.
235. Oila M. J. Mild and Efficient Synthesis of 2-Indole-2'-oxazolines at Room Temperature – A Simple Access to Novel IndOX Ligands / M. J. Oila, J. E. Tois, A. M. P. Koskinen // Synth. Commun. – 2008. – Vol. 38, № 3. – P. 361–370.
236. Synthesis and Biological Evaluation of 2-Indolyloxazolines as a New Class of Tubulin Polymerization Inhibitors. Discovery of A-289099 as an Orally Active Antitumor Agent / Q. Li, K. W. Woods, A. Claiborne et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2002. – Vol. 12, № 3. – P. 465–469.
237. Biological Activity of A-289099: An Orally Active Tubulin-binding Indolyloxazoline Derivative / S. K. Tahir, M. A. Nukkala, N. A. Zielinski Mozny et al. // Mol. Cancer. Ther. – 2003. – Vol. 2. – P. 227–233.
238. Potent, Novel in Vitro Inhibitors of the *Pseudomonas aeruginosa* Deacetylase LpxC / T. Kline, N. H. Andersen, E. A. Harwood et al. // J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 45, № 14. – P. 3112–3129.
239. Пат. 6107319 США, МПК A01N 43/76; A01N 47/02; C07D 263/10. Oxazoline arthropodocides / J. K. Long, T. M. Stevenson. – № 09/101925 ; заявл. 07.01.1997 ; опубл. 22.08.2000 // РЖХИМ. 01.12-190.306П.
240. New fused benzazepine as selective D₃ receptor antagonists. Synthesis and biological evaluation. Part 2: [g]-Fused and hetero-fused systems / F. Micheli, G. Bonanomi, S. Braggio et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – Vol. 18, № 3. – P. 908–912.
241. Пат. 4977171 США, A01N43/74; A01N43/76; A01N43/78. Оxa- or thia-zoline derivative / J. Suzuki, T. Ishida, K. Toda et al. – № 360866 ; заявл. 02.06.1989 ; опубл. 11.12.1990.
242. Ruthenium-catalyzed synthesis of substituted 2-hydroxymorpholines and substituted morpholines / W.-Y. Su, C. L. LeBas, A. C. Kopecky, J. F. Knifton // Tetrahedron Lett. – 1992. – Vol. 33, № 7. – P. 871–874.
243. Desimoni G. Pyridine-2,6-bis(oxazolines), Helpful Ligands for Asymmetric Catalysts / G. Desimoni, G. Faita, P. Quadrelli // Chem. Rev. – 2003. – Vol. 103, № 8. – P. 3119–3154.
244. Desimoni G. C₂-Symmetric Chiral Bis(Oxazoline) Ligands in Asymmetric Catalysis / G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen // Chem. Rev. – 2006. – Vol. 106, № 9. – P. 3561–3651.
245. Hargaden G. C. Recent Applications of Oxazoline-Containing Ligands in Asymmetric Catalysis / G. C. Hargaden, P. J. Guiry // Chem. Rev. – 2009. – Vol. 109, № 6. – P. 2505–2550.
246. Rechavi D. Enantioselective Catalysis Using Heterogeneous Bis(oxazoline) Ligands: Which Factors Influence the Enantioselectivity? / D. Rechavi, M. Lemaire // Chem. Rev. – 2002. – Vol. 102, № 10. – P. 3467–3494.
247. Progress in Synthesis of Chiral Bis(oxazoline) Ligands / Q.-H. Bian, Z. Qiao, F. Li et al. // Chin. J. Org. Chem. – 2004. – Vol. 24, № 12. – P. 1542–1552.
248. McManus H. A. Recent Developments in the Application of Oxazoline-Containing Ligands in Asymmetric Catalysis / H. A. McManus, P. J. Guiry // Chem. Rev. – 2004. – Vol. 104, № 9. – P. 4151–4202.
249. Krause N. Recent Advances in Catalytic Enantioselective Michael Additions / N. Krause, A. Hoffmann-Röder // Synthesis. – 2001. – №2. – P. 171–196.
250. Cu(OTf)₂/trisoxazoline catalyzed asymmetric Friedel-Crafts reaction of pyrroles with alkylidene malonates / C.-L. Cao, Y.-Y. Zhou, X.-L. Sun, Y. Tang // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64, № 47. – P. 10676–10680.
251. Braunstein P. Hemilability of Hybrid Ligands and the Coordination Chemistry of Oxazoline-Based Systems / P. Braunstein, F. Naud // Angew. Chem. Int. Ed. – 2001. – Vol. 40, № 4. – P. 680–699.
252. Västilä P. 2-(Aminomethyl)-oxazolines: Highly Modular Scaffolds for the Preparation of Novel Asymmetric Ligands / P. Västilä, I. M. Pastor, H. Adolfsson // J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 70, № 8. – P. 2921–2929.
253. D'hooghe M. Synthetic approaches towards 2-iminothiazolidines: an overview / M. D'hooghe, N. De Kimpe // Tetrahedron. – 2006. – Vol. 62, № 4. – P. 513–535.
254. Asymmetric addition of alkynes to imines in water catalyzed with a recyclable Cu(I)-bis(oxazoline) and stearic acid system / J. Liu, B. Liu, X. Jia et al. // Tetrahedron: Asymmetry. – 2007. – Vol. 18, № 3. – P. 396–399.
255. Asymmetric desymmetrization of meso-vic-diols by carbamoylation catalyzed with a chiral Cu(II) complex / K. Matsumoto, M. Mitsuda, N. Ushijima et al. // Tetrahedron Lett. – 2006. – Vol. 47, № 48. – P. 8453–8456.

- 256.** *Kawashita Y.* A simple synthesis of 2-arylbenzothiazoles and its application to palladium-catalyzed Mizoroki-Heck reaction / Y. Kawashita, C. Ueba, M. Hayashi // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 25. – P. 4231–4233.
- 257.** Synthesis of Heavily Substituted 1,2-Amino Alcohols in Enantiomerically Pure Form / N. García-Delgado, K. Subba Reddy, L. Solà et al. // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70, № 18. – P. 7426–7428.
- 258.** Rapid Microwave-Induced Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation / U. Bremberg, M. Larhed, C. Moberg, A. Hallberg // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64, № 4. – P. 1082–1084.
- 259.** *Ghosh A. K.* C_2 -Symmetric chiral bis(oxazoline)–metal complexes in catalytic asymmetric synthesis / A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1998. – Vol. 9, № 1. – P. 1–45.
- 260.** *Johnson J. S.* Chiral Bis(oxazoline) Copper(II) Complexes: Versatile Catalysts for Enantioselective Cycloaddition, Aldol, Michael, and Carbonyl Ene Reactions / J. S. Johnson, D. A. Evans // *Acc. Chem. Res.* – 2000. – Vol. 33, № 6. – P. 325–335.
- 261.** Reaction of 1-Amino-3-propoxy-2-propanol with Aldehydes / K. K. Badalova, A. R. Mamedova, R. A. Alieva et al. // *Russ. J. Appl. Chem.* – 2005. – Vol. 78, № 10. – P. 1656–1658.
- 262.** Synthesis of Novel Oxazoline Ligands Designed for Attachment to Gold Nanoparticles / J. T. Banks, K. M. Button, R. A. Gossage et al. // *Heterocycles.* – 2001. – Vol. 55, № 12. – P. 2251–2256.
- 263.** *Aubert C.* A multivalent PyBox asterisk ligand / C. Aubert, C. Dallaire, M. Gingras // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 37. – P. 5355–5358.
- 264.** New chiral bis(oxazoliny)l)bipyridine ligand (bipymox): Enantioselection in the asymmetric hydrosilylation of ketones / H. Nishiyama, S. Yamaguchi, S.-B. Park, K. Itoh // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1993. – Vol. 4, № 1. – P. 143–150.
- 265.** Asymmetric electrochemical oxidation of 1,2-diols, aminoalcohols, and aminoaldehydes in the presence of chiral copper catalyst / D. Minato, H. Arimoto, Y. Nagasue et al. // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64, № 28. – P. 6675–6683.
- 266.** *Clark J. S.* Tuneable asymmetric copper-catalysed allylic amination and oxidation reactions / J. S. Clark, C. Roche // *Chem. Commun.* – 2005. – № 41. – P. 5175–5177.
- 267.** Deracemization of Quaternary Stereocenters by Pd-Catalyzed Enantioconvergent Decarboxylative Allylation of Racemic β -Ketoesters / J. T. Mohr, D. C. Behenna, A. M. Harned, B. M. Stoltz // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005. – Vol. 44, № 42. – P. 6924–6927.
- 268.** Synthesis of Chiral α -Fluoroketones through Catalytic Enantioselective Decarboxylation / M. Nakamura, A. Hajra, K. Endo, E. Nakamura // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005. – Vol. 44, № 44. – P. 7248–7251.
- 269.** Alkoxy carbonylation of aryl iodides catalyzed by Pd with a thiourea type ligand under balloon pressure of CO / J. Liu, B. Liang, D. Shu et al. // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64, № 40. – P. 9581–9584.
- 270.** Pd-catalyzed Asymmetric Wacker-type Cyclization of *o*-trisubstituted Allylphenols by Use of Tetraoxazoline Ligands / F. Wang, G. Yang, Y. J. Zhang, W. Zhang // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64, № 40. – P. 9413–9416.
- 271.** *Zhang Y. J.* Chelation-Induced Axially Chiral Palladium Complex System with Tetraoxazoline Ligands for Highly Enantioselective Wacker-Type Cyclization / Y. J. Zhang, F. Wang, W. Zhang // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72, № 24. – P. 9208–9213.
- 272.** *Lu X.* Effect of ligands on the divalent palladium-catalyzed carbon-carbon coupling reactions. Highly enantioselective synthesis of optically active γ -butyrolactones / X. Lu, Q. Zhang // *Pure Appl. Chem.* – 2001. – Vol. 73, № 2. – P. 247–250.
- 273.** *Kim Y. K.* New Hybrid Ligands with a trans-1,2-Diaminocyclohexane Backbone: Competing Chelation Modes in Palladium-Catalyzed Enantioselective Allylic Alkylation / Y. K. Kim, S. J. Lee, K. H. Ahn // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 23. – P. 7807–7813.
- 274.** Asymmetric conjugate addition of thiols to (*E*)-3-crotonoyloxazolidin-2-one by iron or cobalt/pybox catalyst / M. Kawatsura, Y. Komatsu, M. Yamamoto et al. // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64, № 16. – P. 3488–3493.
- 275.** *Kanemasa S.* Asymmetric Conjugate Addition of Thiols to a 3-(2-Alkenoyl)-2-oxazolidinone Catalyzed by the DBFOX/Ph Aqua Complex of Nickel(II) Perchlorate / S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, E. Wada // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – Vol. 121, № 37. – P. 8675–8676.

276. *Liu H.* Asymmetric Friedel–Crafts Alkylation of Methoxyfuran with Nitroalkenes Catalyzed by Diphenylamine-Tethered Bis(oxazoline)–Zn(II) Complexes / H. Liu, J. Xu, D.-M. Du // *Org. Lett.* – 2007. – Vol. 9, № 23. – P. 4725–4728.
277. *Schaus S. E.* Asymmetric Ring Opening of Meso Epoxides with TMSCN Catalyzed by (pybox)lanthanide Complexes / S. E. Schaus, E. N. Jacobsen // *Org. Lett.* – 2000. – Vol. 2, № 7. – P. 1001–1004.
278. *Ichibanagi T.* Asymmetric cyclopropanation of olefins with diazoacetate using chiral copper catalysts / T. Ichibanagi, M. Shimizu, T. Fujisawa // *Tetrahedron.* – 1997. – Vol. 53, № 28. – P. 9599–9610.
279. Functionalised bicyclic alcohols by enantioselective α -deprotonation–rearrangement of meso-epoxides / D. M. Hodgson, I. D. Cameron, M. Christlieb et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 2001. – № 18. – P. 2161–2174.
280. Enantioselective Alkylative Double Ring Opening of Epoxides: Synthesis of Enantioenriched Unsaturated Diols and Amino Alcohols / D. M. Hodgson, C. R. Maxwell, T. J. Miles et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – Vol. 41, № 22. – P. 4313–4316.
281. *Llewellyn D. B.* A Novel Example of Chiral Counteranion Induced Enantioselective Metal Catalysis: The Importance of Ion-Pairing in Copper-Catalyzed Olefin Aziridination and Cyclopropanation / D. B. Llewellyn, D. Adamson, B. A. Arndtsen // *Org. Lett.* – 2000. – Vol. 2, № 26. – P. 4165–4168.
282. *Zhou J.* Pseudo- C_3 -symmetric trisoxazolines as ligands in copper catalyzed enantioselective Diels–Alder reaction / J. Zhou, Y. Tang // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – Vol. 2, № 3. – P. 429–433.
283. *Evans D. A.* Chiral copper (ii) complexes as Lewis acids for catalyzed cycloaddition, carbonyl addition, and conjugate addition reactions / D. A. Evans, T. Rovis, J. S. Johnson // *Pure Appl. Chem.* – 1999. – Vol. 71, № 8. – P. 1407–1415.
284. Synthesis and antiviral activity of a series of HIV-1 protease inhibitors with functionality tethered to the P1 or P1' phenyl design / W. J. Thompson, P. M. D. Fitzgerald, M. K. Holloway et al. // *J. Med. Chem.* – 1992. – Vol. 35, № 10. – P. 1685–1701.
285. *Титце Л.* Препаративная органическая химия / Л. Титце, Т. Айхер – М. : Мир, 1999. – 704 с.

*Non progredi est regredi***Раздел 6****1,3-ОКСАЗОЛИДИН-2-ОНЫ.
МЕТОДЫ СИНТЕЗА, РЕАКЦИИ, ПРИМЕНЕНИЕ****6.1. ВВЕДЕНИЕ**

Заметно возросший в последние годы интерес к химии пятичленных оксаза-гетероциклов вызван расширением возможностей химического и биологического направлений их использования. В настоящее время оксазолидин-2-оны (**6.1**) [1] исследуют несравненно более активно, чем имидазолидиноны (**6.2**) [2–4], оксазолидин-2-тионы (**6.3**) [5–10], иминопроизводные (**6.4**) [11–13] и другие аналоги оксазолидин-2-онов (**6.5–6.7**) [14; 15].



2-Оксо-1,3-оксазолидины (оксазолидин-2-оны, **6.1**) со структурой циклических карбаматов редко встречаются среди природных соединений, но очень популярны в синтетической органической химии как хиральные предшественники в асимметрическом синтезе и ценные агенты в фармацевтической химии [16–18]. Оксазолидин-2-оны получают в основном гетероциклизацией 1,2-аминоалкоголей [19], а также на основе оксиранов и азиридинов [20–24], при этом вицинальные аминоспирты в ряде случаев являются интермедиатами.

Обсуждению методов синтеза и реакций оксазолидин-2-онов посвящен ряд обзорных работ [16; 25–33]. Настоящее исследование посвящено обсуждению путей их получения на основе β -аминоспиртов и их синтетических предшественников – эпоксидов и азиридинов [20]. Приведены результаты подтверждения структуры 2-оксазолидинов методом РСТА [34; 35]. Конформационный анализ систем в различных растворителях и результаты молекулярного моделирования описаны в работе [36].

Среди упомянутых гетероциклов 1,3-оксазолидин-2-оны (**6.1**) занимают особое место благодаря максимально широким возможностям их использования в медицинской и различных областях теоретической и экспериментальной химии. Фармакологическая активность многих сотен полученных в последние годы оксазолидинонов многообразна; для соединений этой группы более всего характерны антимикробное и противобактериальное действие [37; 38]. К известнейшим антибактериальным препаратам, включающим оксазолидиноновый фрагмент, относится линезолид. Участие оксазолидин-2-онов в лечении СПИД отражено в [28; 39; 40]. Среди оксазолидинонов найдены биологически активные вещества, регулирующие работу ЦНС [41–43]. Цитоксазон известен как мощный природный иммуностимулятор [26]. Синтез большого числа природных соединений, особенно энантиомерно чистых, основан на использовании оксазолидинонов в качестве строительных блоков. Об этом свидетельствует ряд обзорных работ, посвященных анализу химического поведения и путей использования этой группы соединений [17; 25–33]. Рас-

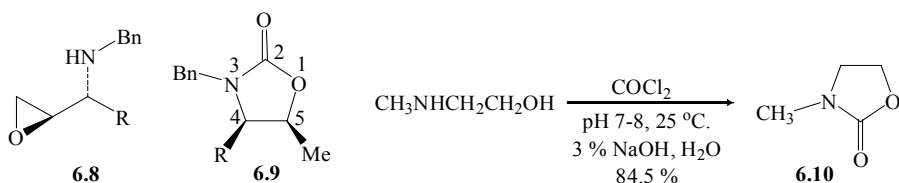
крыты новые возможности применения хиральных представителей этого ряда (хиральных вспомогательных агентов Эванса) [44], которые широко используются в качестве хиральных агентов в широком спектре реакций (алкилирования, альдольной конденсации, реакций диенового синтеза и др.).

6.2. ПОЛУЧЕНИЕ ОКСАЗОЛИДИН-2-ОНОВ ИЗ АМИНОСПИРТОВ

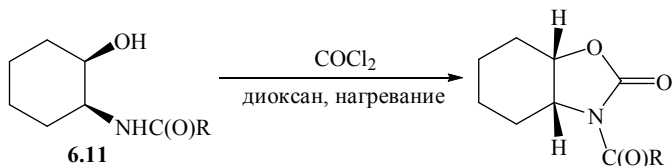
6.2.1. Синтезы с участием фосгена и его аналогов

Наиболее используемым методом превращения вицинальных аминспиртов в оксазолидин-2-оны представляется их взаимодействие с производными угольной кислоты. Впервые реакция β -анилиноэтанола с фосгеном была проведена в 1890 г. [45], она успешно используется и в настоящее время [46].

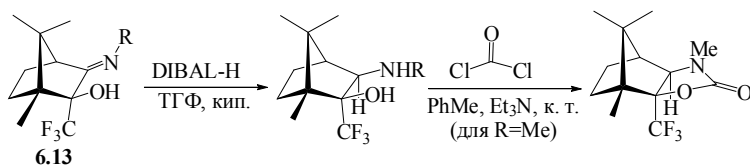
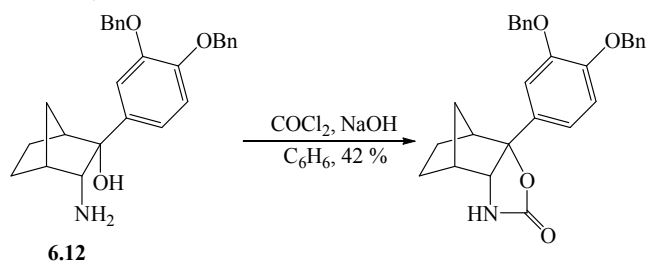
Каталитический гидрогенолиз эпоксида (6.8) и последующее взаимодействие с фосгеном приводят к оксазолидинону (6.9), структура которого подтверждена данными спектра ЯМР ^1H ($^3J_{4,5} = 7.5$ Гц) [47]. Известны примеры введения в реакцию с фосгеном замещенных по азоту аминспиртов (6.10) [48].



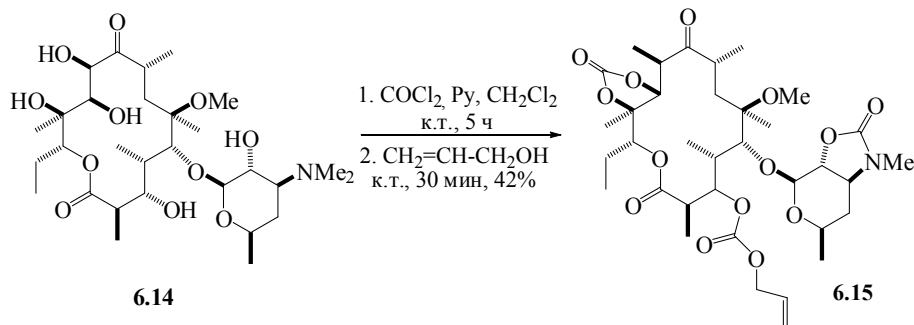
В качестве заместителя известны как ацильная, так и алкоксикарбонильная группа, во всех случаях в качестве интермедиатов выступают продукты ацилирования по гидроксильной группе. В гетероциклизацию вступают обе стереоизомерные формы гидроксиуретанов (6.11, $\text{R} = \text{OCH}_2\text{Ph}$) и только *цис*-форма амида (6.11, $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$) [49].



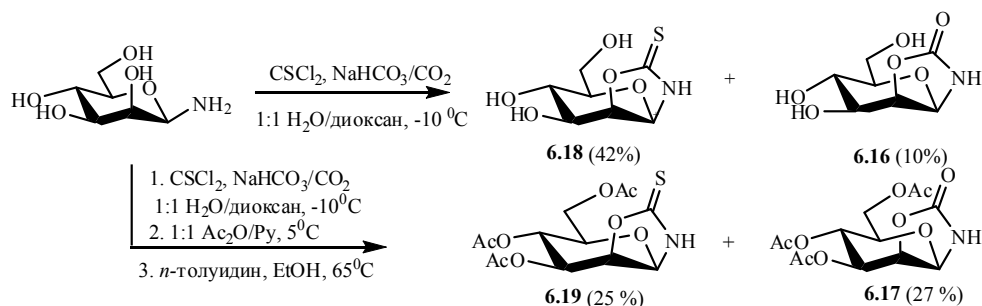
Известно несколько случаев синтеза гетероциклических соединений на основе каркасных аминспиртов. Описано превращение *эндо*, *эндо-цис*-аминспирта (6.12) в циклический карбамат [50], а также гетероциклизация производного камфоры (6.13, $\text{R} = \text{Me}$, Ph) [51].



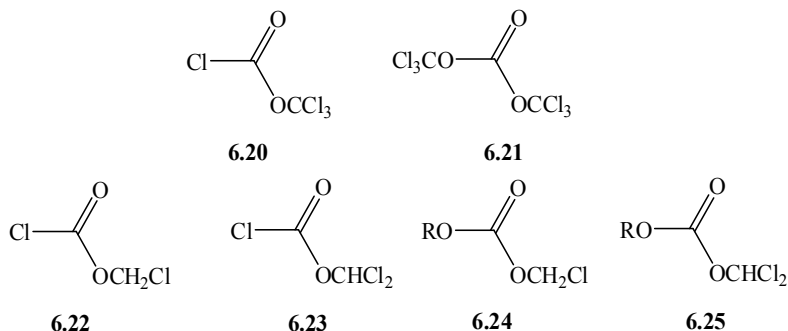
Проведено взаимодействие фосгена с рядом биологически активных производных эритромицина А, для которого обнаружено несколько особенностей, в частности, сопутствующее деалкилирование третичной аминогруппы соединения (**6.14**), ацилирование вторичной спиртовой группы и трансформация диола в циклический карбонат (**6.15**) [52; 53].



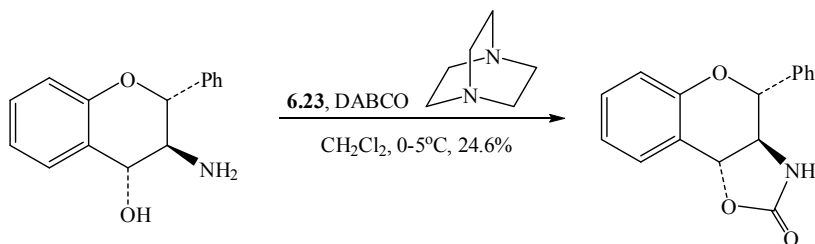
На основе О-незамещенных аминоксахаров, тиофосгена и CO_2 получена смесь оксазолидин-2-онов (**6.16**, **6.17**) и оксазолидин-2-тионов (**6.18**, **6.19**) [54].



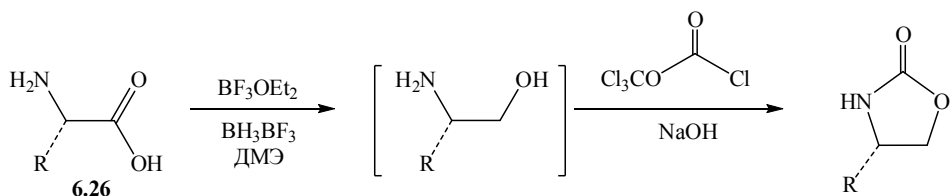
Позднее вместо фосгена стали использовать эфиры хлоругольной кислоты и диалкилкарбонаты [39; 55–60], а в последние годы – хлорметил-, дихлорметил- и трихлорметилформиат. Последний и карбонат с трихлорметильными группами (**6.20**, **6.21**, дифосген и трифосген) относятся к наиболее эффективно действующим реагентам [17; 32; 39; 56; 61–66].



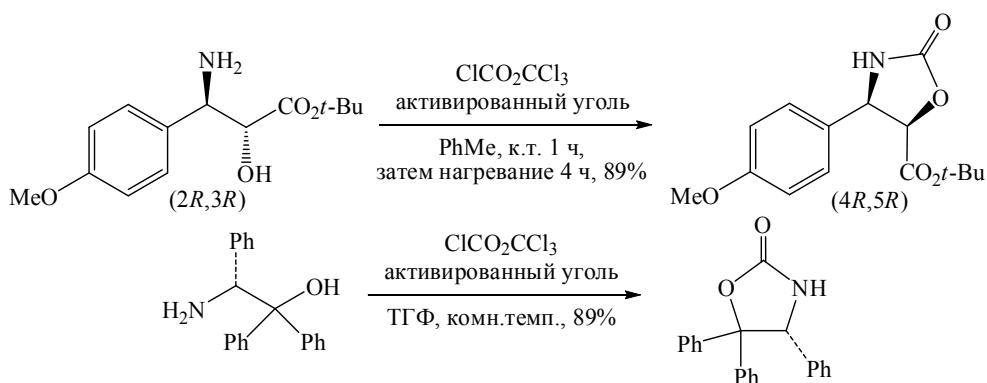
α -Хлоралкилхлорформаты (**6.22**, **6.23**) как гетероциклизирующие агенты применяются несравненно реже, чем дифосген и трифосген. Возможности использования соединений (**6.22**–**6.25**) отражены в [67], среди них выделяется дихлорметилхлорформат (ДСМCF, **6.23**).



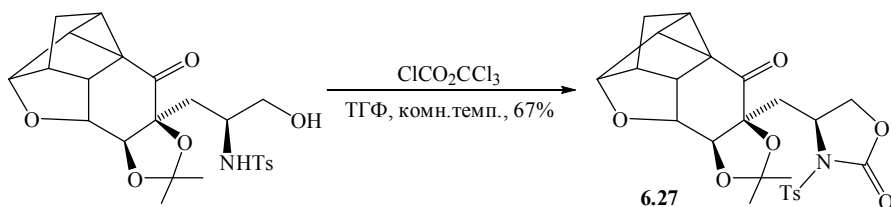
Наиболее ценным в упомянутой группе является соединение (6.20), с его помощью разработан однореакторный способ циклизации аминспиртов, получаемых восстановлением аминокислот (6.26) [56].



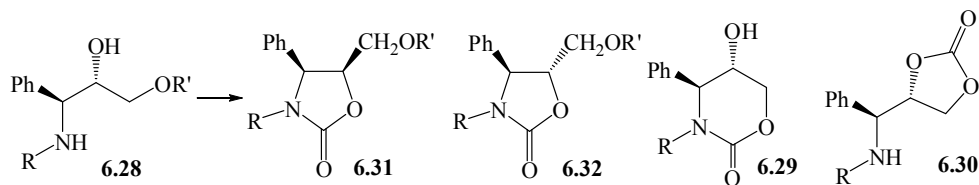
В работе [62] с помощью дифосгена получена группа оксазолидинонов на основе аминспиртов с первичными и вторичными аминогруппами, а также имидазолидиноны даже в случае пространственно затрудненных субстратов. Показано, что гетероциклизация протекает при комнатной температуре или при нагревании до 50°C , но часто нуждается в промотировании древесным углем [62; 68]:



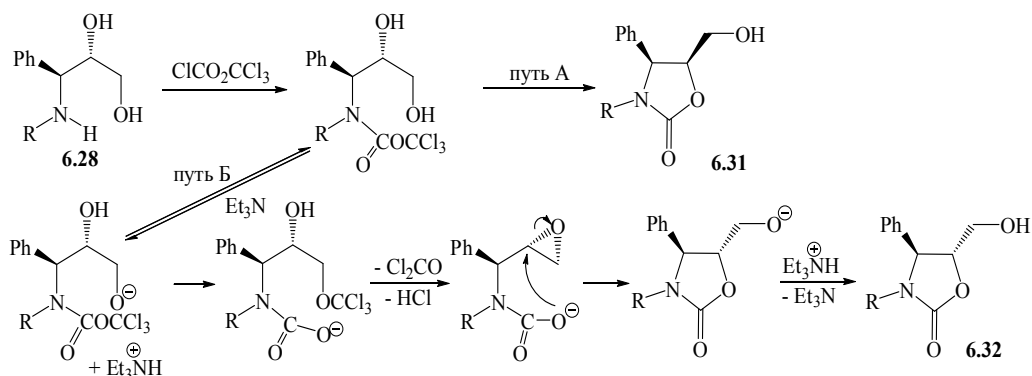
Димер фосгена удачно использован для получения интермедиата в синтезе мощного специфического ингибитора лизосомального фермента – сфингомиелин-фосфодиэстеразы (6.27) [69].



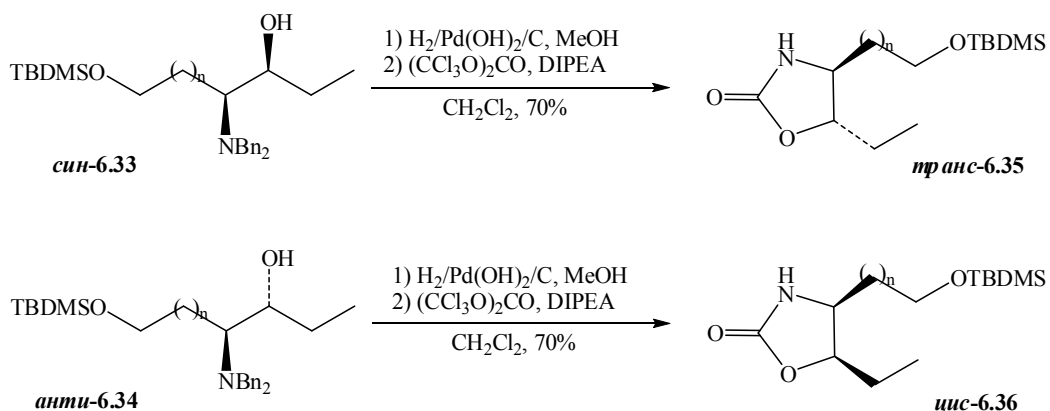
На примере реакций аминспиртов (6.28, $\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3, \text{Et}, \text{Bn}$, $\text{R}' = \text{H}, \text{TBDMS}$) показано, что дифосген чаще, чем фосген, приводит к неожиданным продуктам (6.29, 6.30) [61].



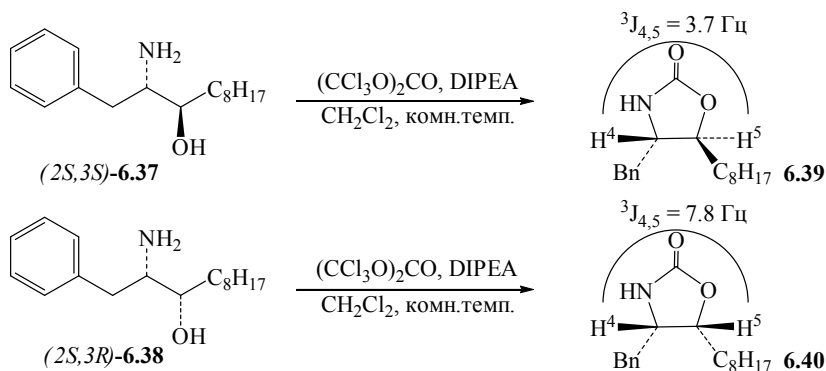
Действительно, аминокспирт (**6.28**, R = H, R' = H) селективно превращается в целевой продукт (**6.31**) под действием обоих реагентов (70 и 75 %). Остальные аминокспирты в реакции с дифосгеном образуют смеси гетероциклов (**6.30–6.32**). Отмечено, что реакции с фосгеном приводят исключительно к *цис*-оксазолидинонам (**6.31**), а реакция с дифосгеном – к получению продукта (**6.31**) с примесью *транс*-изомера (**6.32**) [61]. Для объяснения этого явления приведена следующая схема:



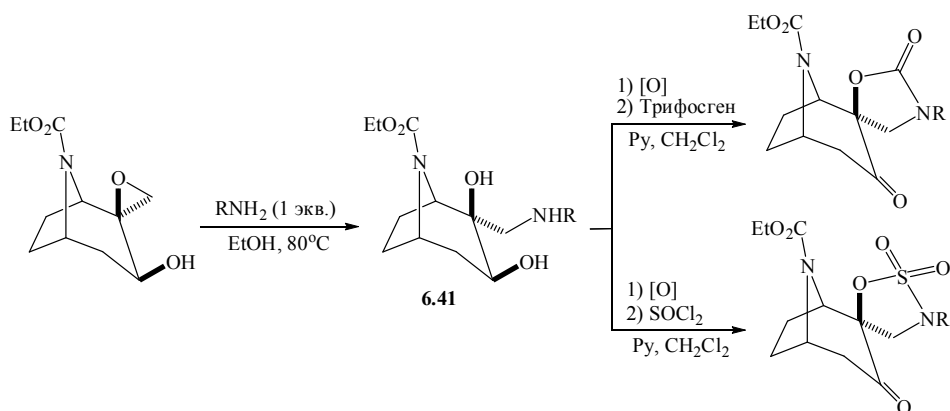
В последние годы осуществлен ряд синтезов оксазолидин-2-онов с помощью ди(трихлорметил)карбоната (трифосгена). Аминокспирты (**6.33**, **6.34**) получены в результате стереодивергентных синтезов из *L*-аспартамовой и *L*-глутаминовых кислот и превращены далее в оксазолидиноны (**6.35**, **6.36**) с помощью трифосгена [65].



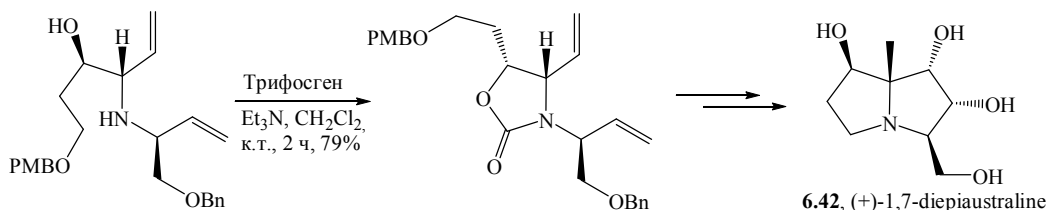
А. Андо с сотр. [64] трансформировали аминокспирты (**6.37**, **6.38**) в оптически активные гетероциклы (**6.39**, **6.40**) взаимодействием с трифосгеном в присутствии диизопропилэтиламина (DIPEA). Превращение понадобилось авторам для подтверждения стехиометрических особенностей спиртов (**6.37**, **6.38**) по методу Кита-зуме [70], основанному на измерении КССВ протонов H⁴ и H⁵ в спектрах ЯМР продуктов циклизации.



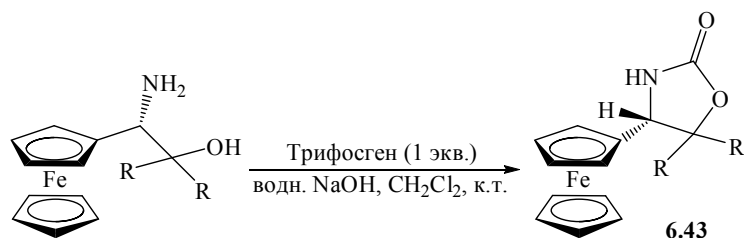
Армстронг с сотр. при разработке новых каталитических методов эпоксицирования алкенов [71] осуществили следующие схемы превращений аминспиртов (**6.41**, R = Me, Bn, *i*-Pr, *t*-Bu, (*S*)-CH(CH₃)Ph, Ph):



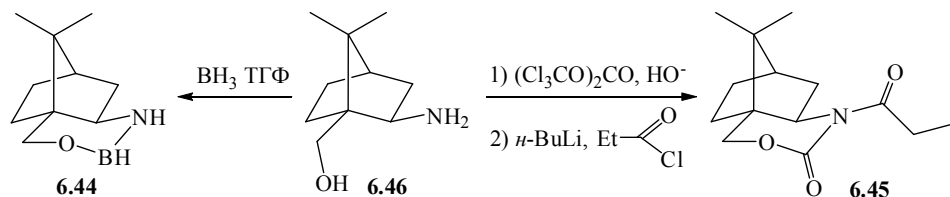
С помощью трифосгена получены алкалоид (+)-1,7-дипиаустралин (**6.42**) и его аналоги [72; 73].



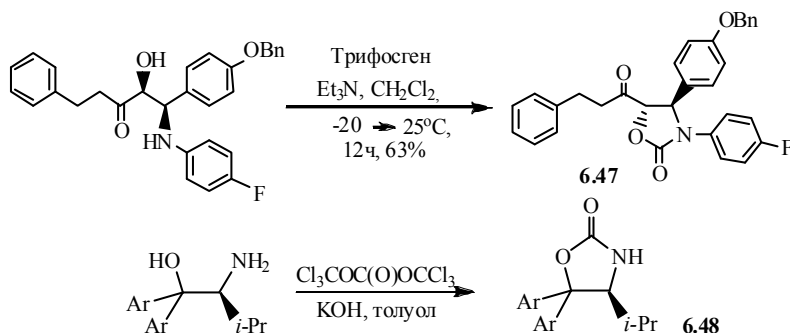
Этим же путем получены ферроценсодержащие оксазолидин-2-оны (**6.43**) [74].



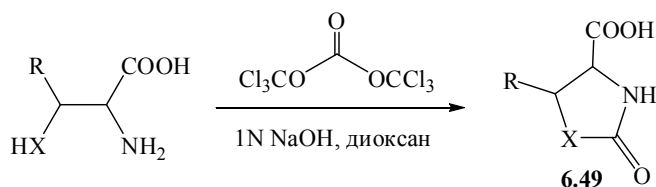
Трициклические системы с шестичленными гетероциклическими фрагментами (**6.44**, **6.45**) получены на основе производного камфоры (**6.46**) [33].



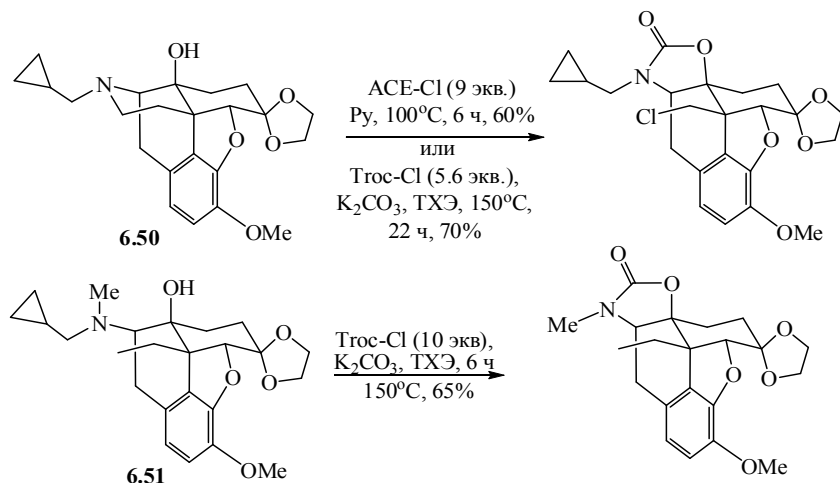
Трифосген регулярно используют в синтезах оксазолидинонов (6.47) [75], (6.48) [76].



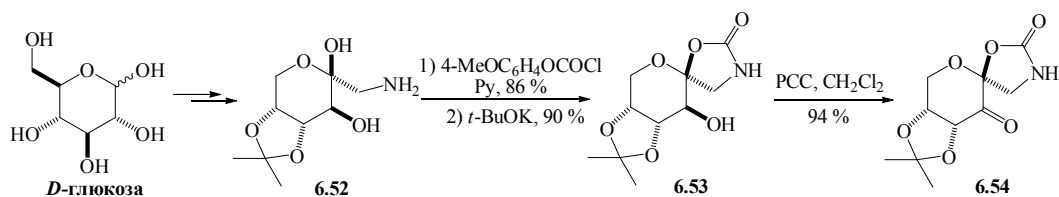
Оксазолидин-2-оны (6.49, X = O) и тиазолидин-2-он (6.49, X = S) получены из *L*-серина, *L*-треонина, *L*-цистеина в реакциях с трифосгеном при комнатной температуре [39; 77].



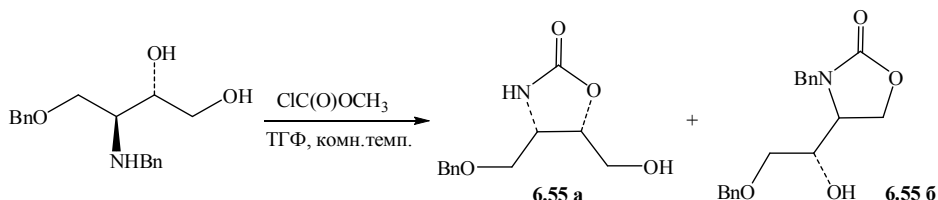
Взаимодействие некоторых хлорформатов с полициклическими аминокислотами (6.50, 6.51), проведенное для получения производных морфинана, сопровождается деалкилированием третичных аминов с последующей перегруппировкой полициклической системы [78]. В реакциях изучены 1-хлорэтилхлорформат (АСЕ-Cl) и 2,2,2-трихлорэтилхлорформат (Трос-Cl).



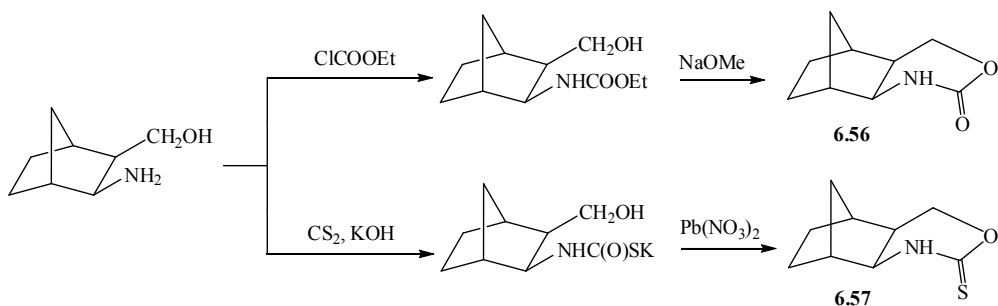
В [79] в качестве карбонилирующего агента аминоктолей применяли метилхлорформат, а в [80] – *n*-метоксифенилхлорформат, *транс*-формирующий производное глюкозы (6.52) в оксазолидин-2-оны (6.53, 6.54).



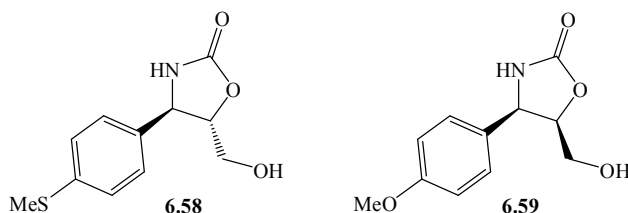
С помощью метилхлорформата получены оптически активные оксазолидиноны (6.55 а, б) [81].



В качестве удобных реагентов для синтеза новых полициклических систем успешно испытаны также этилхлорформат и сероуглерод, при этом получены гидрированные бензоксазинон (6.56) и соответствующий тион (6.57) [82].

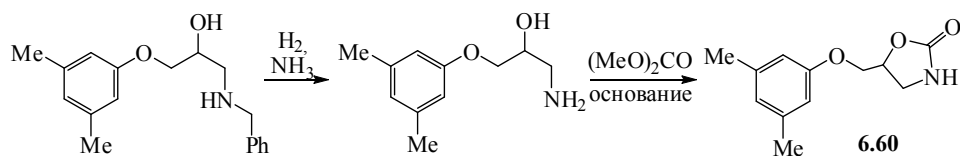


С помощью фенилхлорформата синтезирован оптически активный оксазолидинон (6.58), относящийся к биологически активным аналогам природных соединений [83]. Аналогично получен (–)-цитоксазон (6.59), новый цитокининовый модулятор [84; 85]. В работе [86] приведен механизм взаимодействия этилхлорформата с 2-аминофенолами, приводящий к бензоксазол-2-онам – аналогам 2-оксазолидинонов. Для сравнения предложены схемы образования тионов и бензотиазол-2-онов.

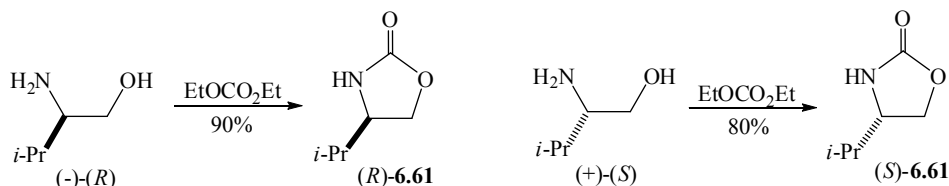


Карбонилирование аминоктолей успешно проводят с помощью диалкилкарбонатов [55; 56; 58; 87–92]. Особые свойства диметилкарбоната, современного

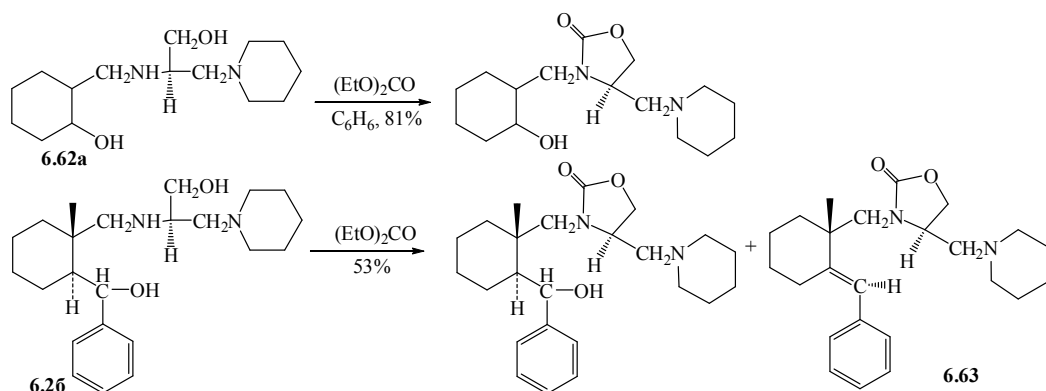
«зеленого» реагента, отражены в обзорах [55; 93; 94]. С помощью диметилкарбоната получают метаксолон (**6.60**) [87].



Этим же методом получают оптически активные 2-оксазолидиноны (**6.61**) [90].



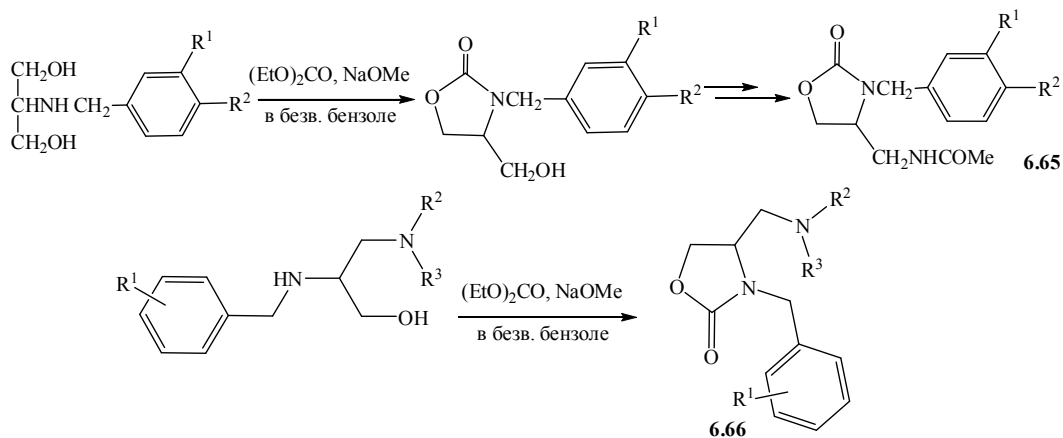
Реакции с диэтилкарбонатом проводят в кипящем бензоле в присутствии каталитических количеств метилата натрия, локализация гидроксильной группы, связанной с циклогексановым кольцом (соединения (**6.62 а**, **6.62 б**)) не влияют на характер образующегося гетероцикла, однако в продукте превращения соединения (**6.62 б**) содержалась примесь *спиро*-олефина (**6.63**) [55].



Хиральные оксазолидиноны (**6.64**, R = Ph, PhCH₂, *i*-Pr и др.) получены двустадийным превращением α -аминокислот [56; 58]. Эти же соединения получены термоллизом уретана.

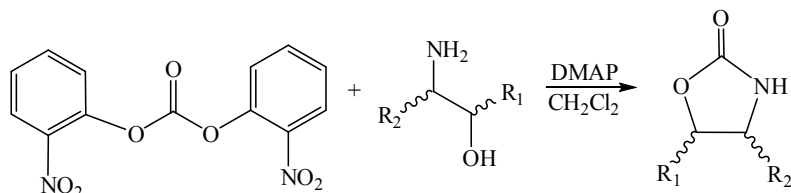


Синтез новых антибактериальных агентов (**6.65**, R¹ = H, F, R² = H, F, Ph, пиперидин, морфолин), аналогов линезолида проведен с использованием диэтилкарбоната [95; 96]. Аналогично получены соединения (**6.66**, R¹ = H, 3-OCH₃, NR₂R₃ = N(CH₃)(CH₂)₂Ph, пирролидин, пиперидин) [97].



Известны патенты [88; 89], в которых описано взаимодействие обширной группы аминоспиртов с циклическими карбонатами, например, с этиленкарбонатом, в мольном отношении 1:1 при 120–180 °С [89]. Авторы отмечают экономичность предложенного метода, основанную на большей доступности и более высокой реакционной способности циклических карбонатов, позволяющей осуществлять реакции в отсутствие катализаторов.

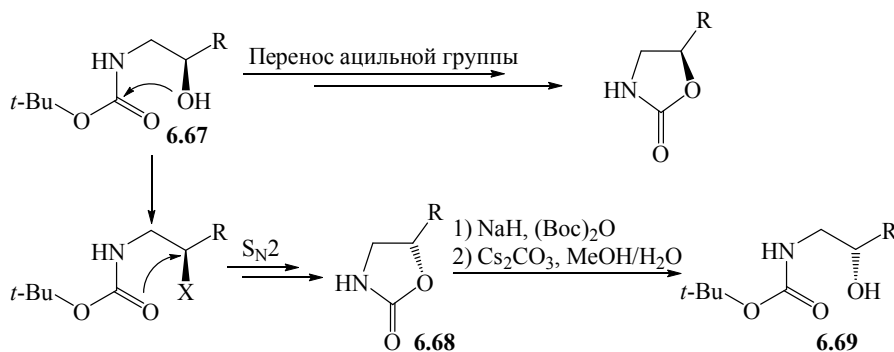
В работе [98] для синтеза оксазолидинонов использован бис(*o*-нитрофенил)карбонат, новый реагент, пригодный для получения хиральных оксазолидин-2-онов.



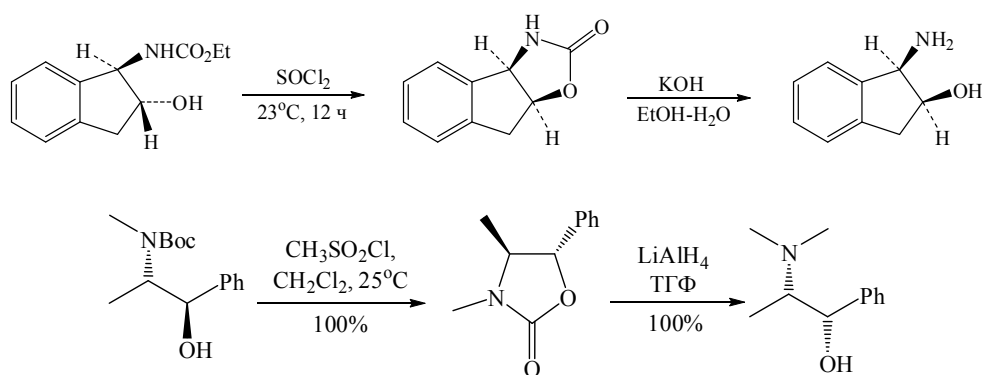
6.2.2. Синтезы на основе N-ацилзамещенных аминокислот

Приведенная выше схема синтеза оксазолидинонов с помощью хлорангидридов замещенных угольных кислот свидетельствует о фактическом образовании уретанов в качестве интермедиатов [61]. В связи с этим вполне естественными выглядят многочисленные примеры предварительного введения защитных групп к атомам азота аминокислот, позволяющие провести гетероциклизацию в мягких условиях и с высокими выходами [40; 99–104]. В качестве защитных групп прекрасно проявили себя алкоксикарбонильные группы *трет*-бутилоксикарбонильная (Boc) [102; 105–107], ее бензильный и этильный аналоги (Cbz, C(O)OEt) [103; 40], а также C(O)OSiMe₂-*t*-Bu (C(O)OTBDMS) [104] и др.

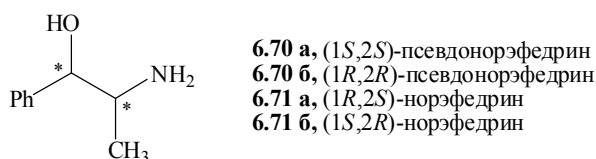
N-Boc-аминокислоты (6.67) легко циклизуются с образованием оксазолидин-2-онов под действием оснований вследствие внутримолекулярной передачи ацильной группы [32; 108; 109]. Однако после превращения гидроксильной группы в более эффективную уходящую группу гетероциклизация протекает легче по иному, сходному с S_N2, механизму, приводя к эпимерному продукту (6.68) [101; 110–112]. Квантово-химическое DFT исследование механизма этой реакции проведено в 2010 г. [113].



Превращение (6.67→6.69) используется и действительно стало известно как метод инверсии конфигурации гидроксильной группы в молекулах вицинальных аминокспиртов [40; 114]. В работах [40; 101] оно осуществлено в соответствии со следующими схемами:



Этот способ удачно использован для препаративного получения диастереоизомерно и энантиомерно обогащенного псевдоэфедрина из норэфедрина. Оба аминокспирта (6.70 а, б, 6.71 а, б) содержатся в природных алкалоидах.



Агами с сотр. разработали метод получения псевдонорэфедрина, включающий образование и выделение N-Бос-норэфедрина и его последующее взаимодействие с *para*-толуолсульфонилхлоридом. Полученный при этом *O*-тозилнорэфедрин подвергали гетероциклизации с образованием оксазолидинона [115; 116]. Дэвис с сотр. смогли получить оксазолидинон из псевдоэфедрина с помощью индуцируемой *n*-BuLi эпимеризации по C⁵-позиции этого гетероцикла [117]. В [102] Хичкок с сотр. завершили эту работу, представив следующую схему использования оксазолидинонов в качестве интермедиатов в этом химически и практически важном исследовании:

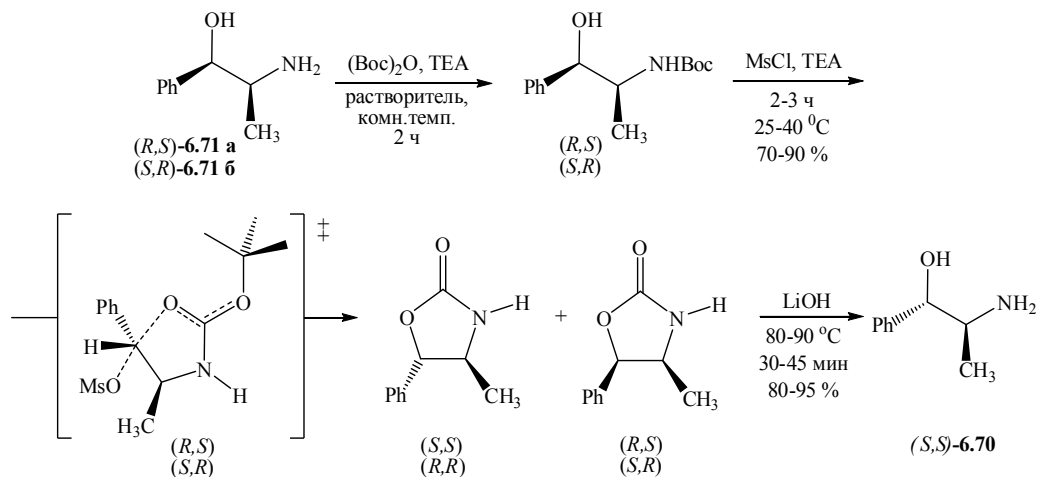
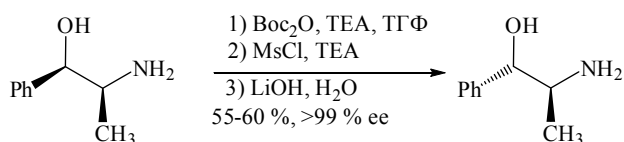
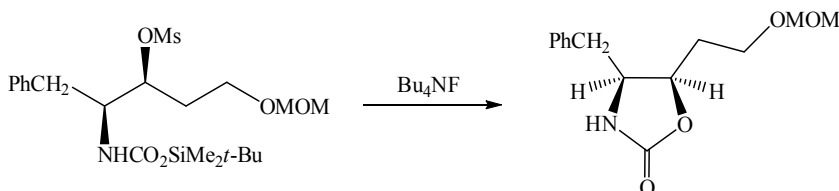


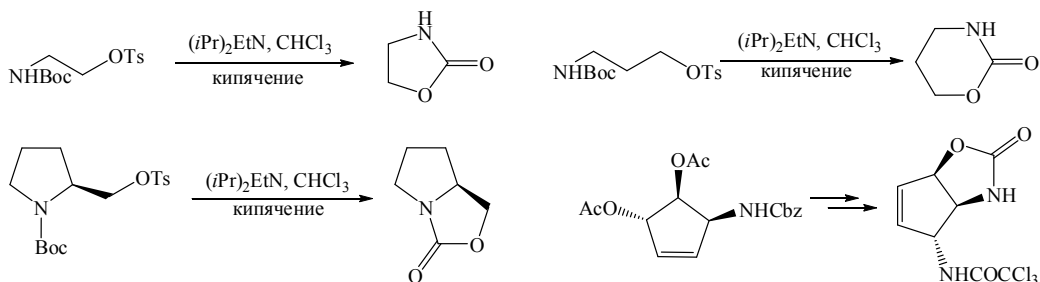
Схема одnoreакторного (*one-pot*) синтеза псевдоэфедрина представлена далее:



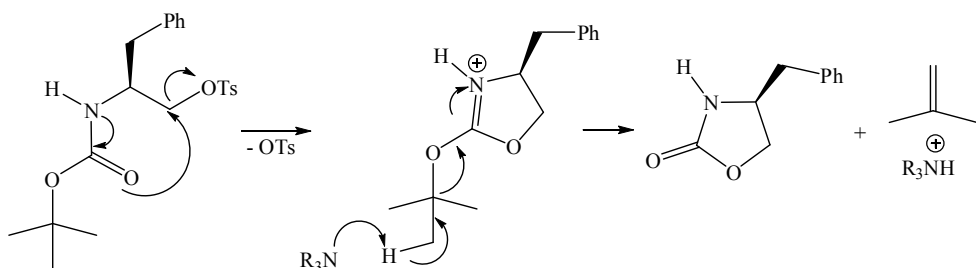
Присутствие *O*-мезильной группы в молекулах субстрата во всех случаях существенно облегчает гетероциклизацию [104].



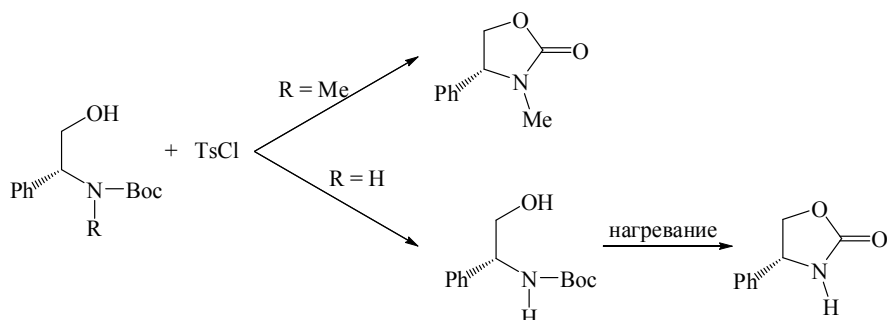
Аналогично действует тозилый и другие заместители при атоме кислорода [110; 118].



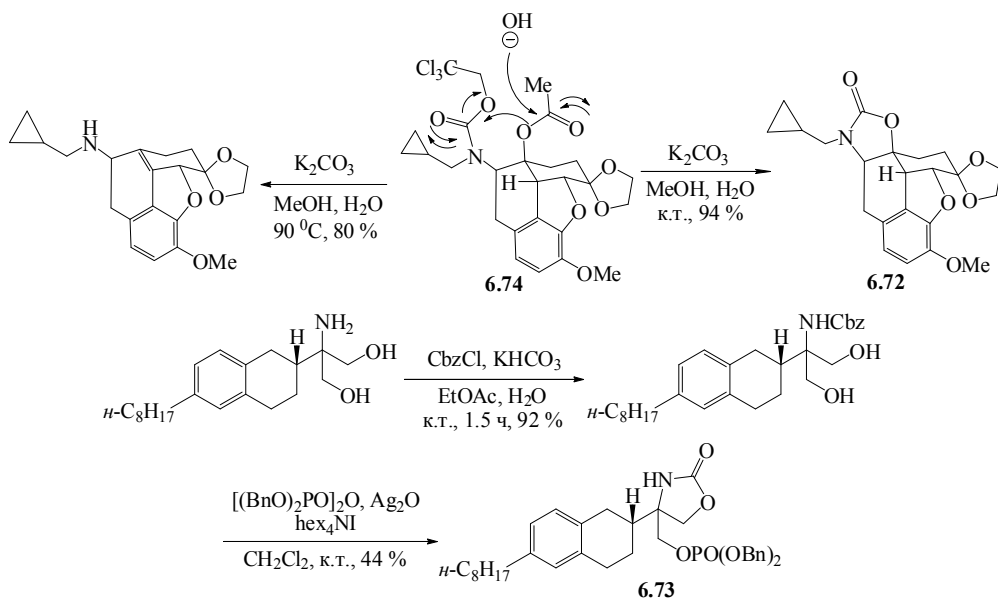
Механизм реакции приведен ниже [110]:



Аналогичный механизм приведен в [115], он включает внутримолекулярную нуклеофильную атаку атома кислорода карбонильной группы по электрофильному углероду тозилата. Присутствие N-метильной группы уменьшает скорость циклизации [115].



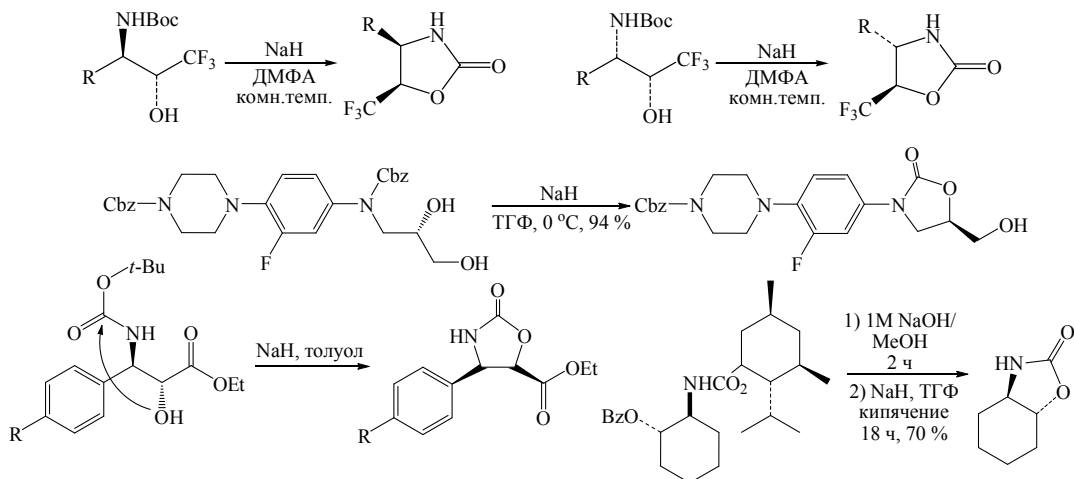
Разработанные методики позволили осуществить синтез сложных по структуре оксазолин-2-онов (**6.72**, **6.73**) [119; 120]. Показательно различное поведение соединения (**6.74**) в исходных условиях; повышение температуры до 80 °C приводит к гидролизу гетероцикла (**6.72**) с последующей дегидратацией алкохоля [119]. Гетероциклизация N-замещенного аминокспирта произошла после фосфорилирования этого интермедиата.



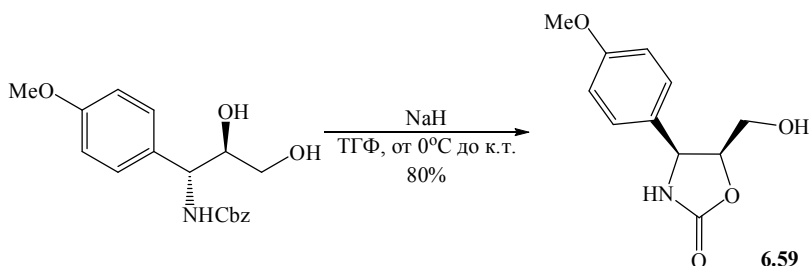
Введение защитных групп (CO_2R^2) в ряду аминокислот и пути их трансформации в N-замещенные оксазолидин-2-оны представлены в работе [121]. Замыкание оксазолидинонового фрагмента в молекулах N-замещенных аминокспиртов ранее [45] проводили пиролизом субстрата.



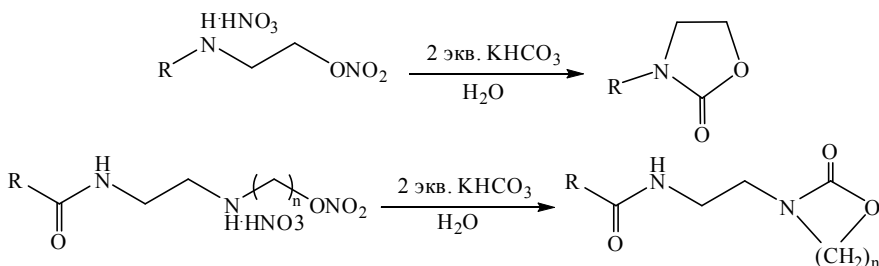
В настоящее время показано, что гетероциклизация происходит достаточно легко под действием гидрида натрия в ТГФ, ДМФА или толуоле [103; 122–127].



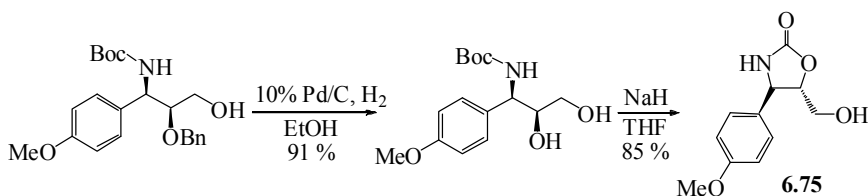
Этим путем синтезируют (-)-цитоксазон (**6.59**) – метаболит, изолированный из *Streptomyces sp.* в 1998 г. [128].



Представляется перспективной гетероциклизация нитроэфиров аминокспиртов, проведенная А. Г. Корепиным с сотр. [129]. Эти соединения, получаемые нитрованием аминокспиртов в виде азотнокислых солей, оказалось возможным трансформировать в 2-оксазолидиноны и их аналоги в мягких условиях. Использование калийной спиртовой щелочи (*i*-PrOH, MeOH) препятствует гетероциклизации.

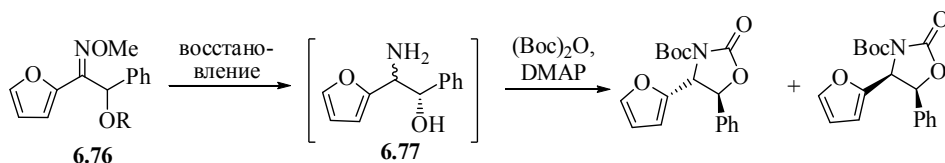


Присутствие алкильного заместителя у кислородного атома аминокспирта предопределяет необходимость ее удаления с последующим замыканием цикла [130]. (+)-эпи-Цитоксазон (**6.75**) получен по следующей схеме:

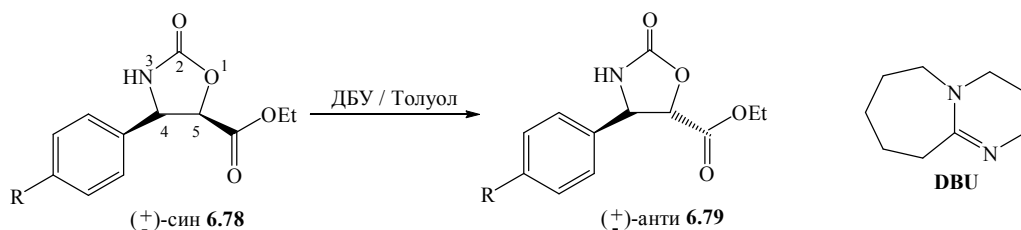


Присутствие у атома азота, кроме защитной, еще и карбэтоксикальной группы расширяет возможности реакции, позволяя получить производные пипекколи-

новых кислот [131]. В восстановлении в ряде случаев нуждается азотсодержащий заместитель [132]. Оксим (**6.76**, R = H) при восстановлении *бис*(2-метоксиэтокси)-алюмогидридом натрия (SMEAH) дает *трео*-аминоалкоголь (**6.77**) как основной продукт, в то время как эфир 2-силилоксима (**6.76**, R = TBDMS) с помощью LiAlH_4 превращается в *эритро*-изомер (**6.77**).



В [99] разработаны условия непосредственного превращения *син*-изомера (**6.78**) в *анти*-эпимер (**6.79**) под действием слабонуклеофильного бициклического амидина 1,8-дiazобикакло[5.4.0]ундека-7-ена (DBU, ДБУ) в толуоле при комнатной температуре. Это превращение связывают с различием теплот образования 2-оксазолидинонов, рассчитанных с использованием метода MMFF94 (29.4 ккал/моль для *син*-изомера и 25.2 ккал/моль для *анти*-аналога).



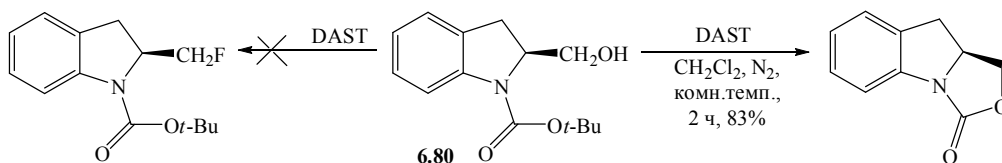
Различия в спектрах ЯМР ^1H *син*- и *анти*-замещенных оксазолидинонов (**6.78**, **6.79**) отражены в таблице 6.1 [99].

Таблица 6.1

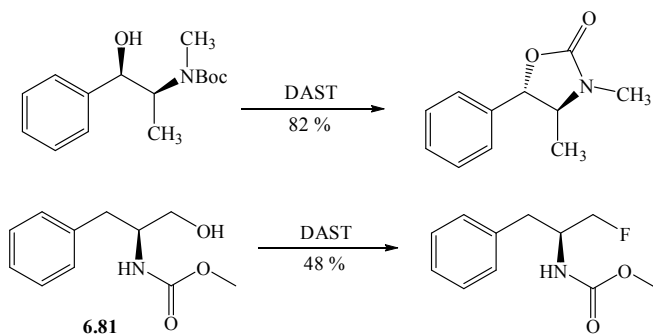
Данные ЯМР ^1H спектров соединений *син*-(**6.78**)- и *анти*-(**6.79**) (CDCl_3)

№	R	<i>син</i> -изомер 6.78			<i>анти</i> -изомер 6.79		
		H^4 (δ)	H^5 (δ)	$J_{4,5}$ (Hz)	H^4 (δ)	H^5 (δ)	$J_{4,5}$ (Hz)
1	H	5.25	5.25	—	5.0	4.7	5.1
2	F	5.25	5.25	—	5.0	4.7	5.1
3	OBn	5.25	5.2	—	4.9	4.7	5.1
4	OAc	5.1	5.1	—	5.0	4.7	5.3
5	OMe	5.2	5.2	—	4.9	4.7	5.3

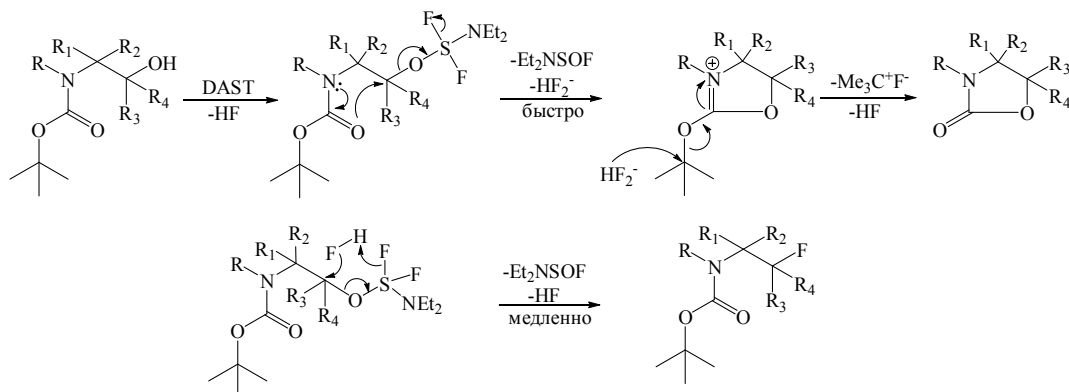
Весьма привлекательным средством осуществления гетероциклизации N-Вос-аминоалкоголей (**6.80**) представляется N,N-диэтиламиносульфуртрифторид (DAST), который рассматривался ранее как активный фторирующий агент [100].



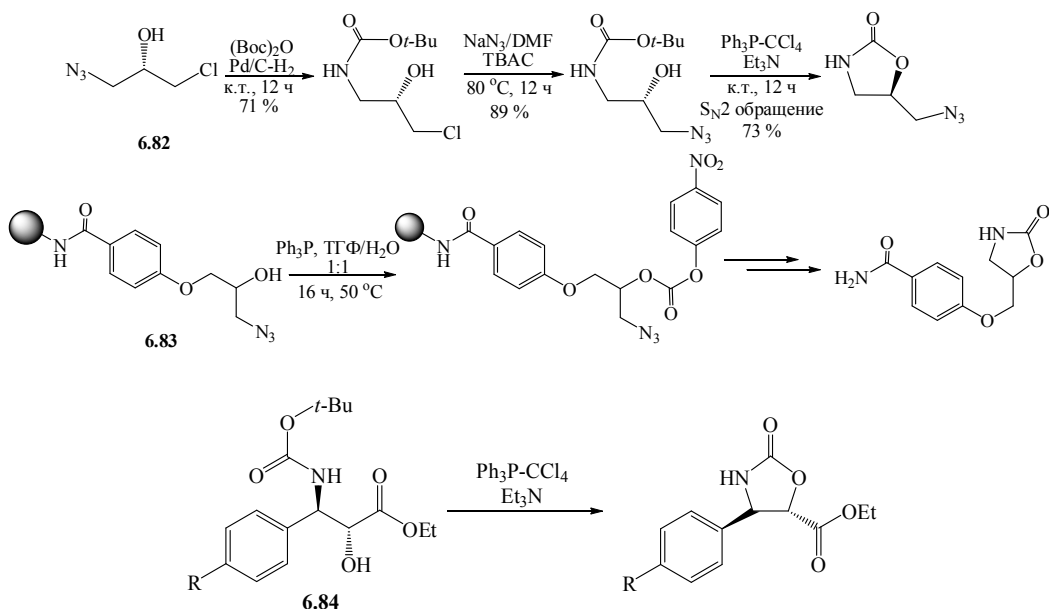
Активность реагента сохраняется в случае вторичной аминогруппы, однако при замене N-Вос-группы на N-метоксикарбонильную (иминоспирт **6.81**) DAST проявляет свойства фторирующего агента.



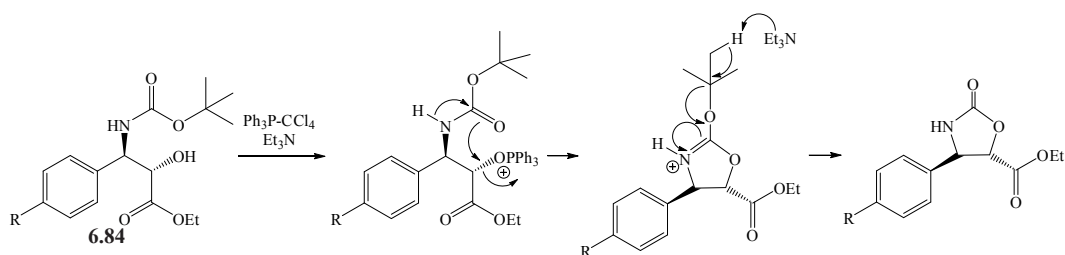
Схемы превращений в обоих направлениях приведены ниже [100]:



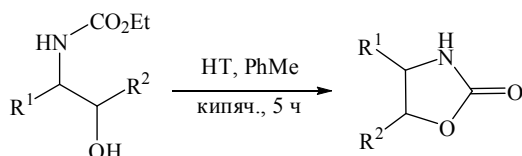
Предложена удобная для циклизации amino- и азидоалкоголей (**6.82**, **6.83**, **6.84**) система ($\text{Ph}_3\text{P}-\text{CCl}_4-\text{Et}_3\text{N}$), приводящая к альтернативной стереохимической конфигурации [99; 133–136].



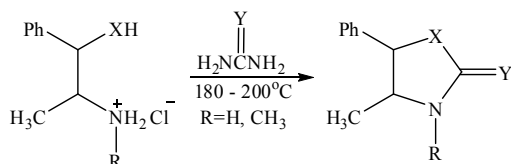
Механизм гетероциклизации (**6.84**, $\text{R} = \text{H}, \text{F}, \text{OBn}, \text{OAc}, \text{OMe}$) отражен в приведенной ниже схеме [99]:



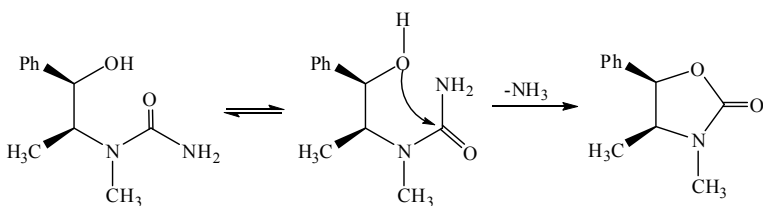
Недавно Хелл с сотр. предложили использовать в синтезах оксазолидин-2-онов модифицированный $\text{Mg} : \text{Al}$ (3 : 1) гидротальцит (НТ) – эффективный катализатор конверсии карбаматов в мягких условиях [137].



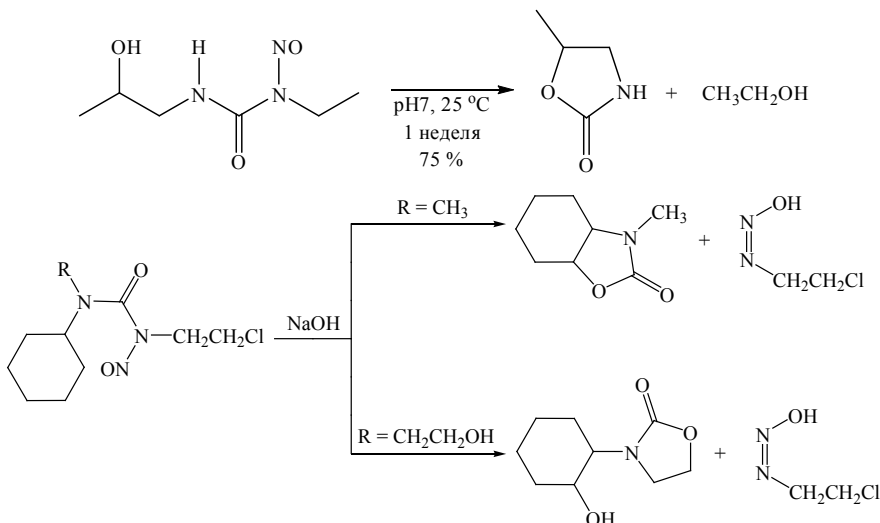
Наряду с уретанами для получения оксазолидинонов использованы мочевины [45; 138–142]. В [141] в качестве базового субстрата изучен *транс*-2-аминоциклогексанол, в [140] – производные эфедрина и норэфедрина, реакция имеет общий характер, направление которой зависит от природы реагентов ($Z = \text{O}, \text{S}, \text{NH}$; $X = \text{S}, \text{O}$)



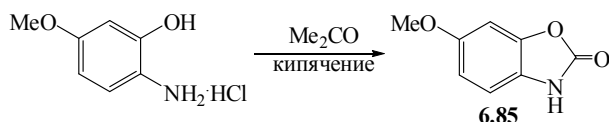
Гетероциклизация протекает по схеме:



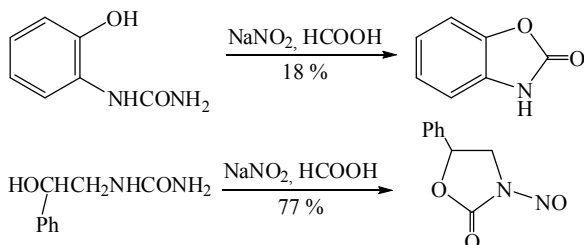
Разработаны методики трансформации нитрозомочевин [138; 139].



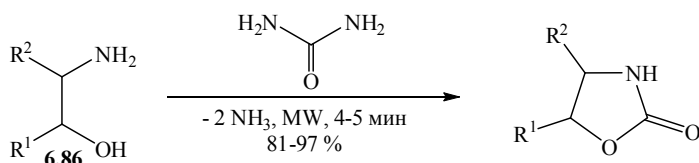
В [142] описано получение 6-метокси-2-бензоксазолинона (**6.85**).



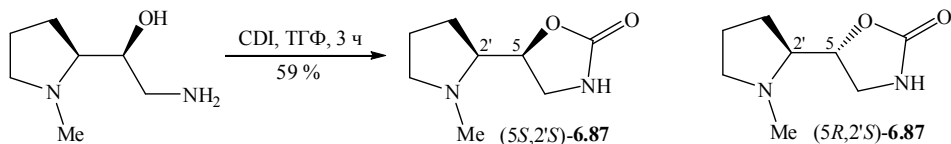
В работе [143] приведена методика гетероциклизации в присутствии нитрита натрия:



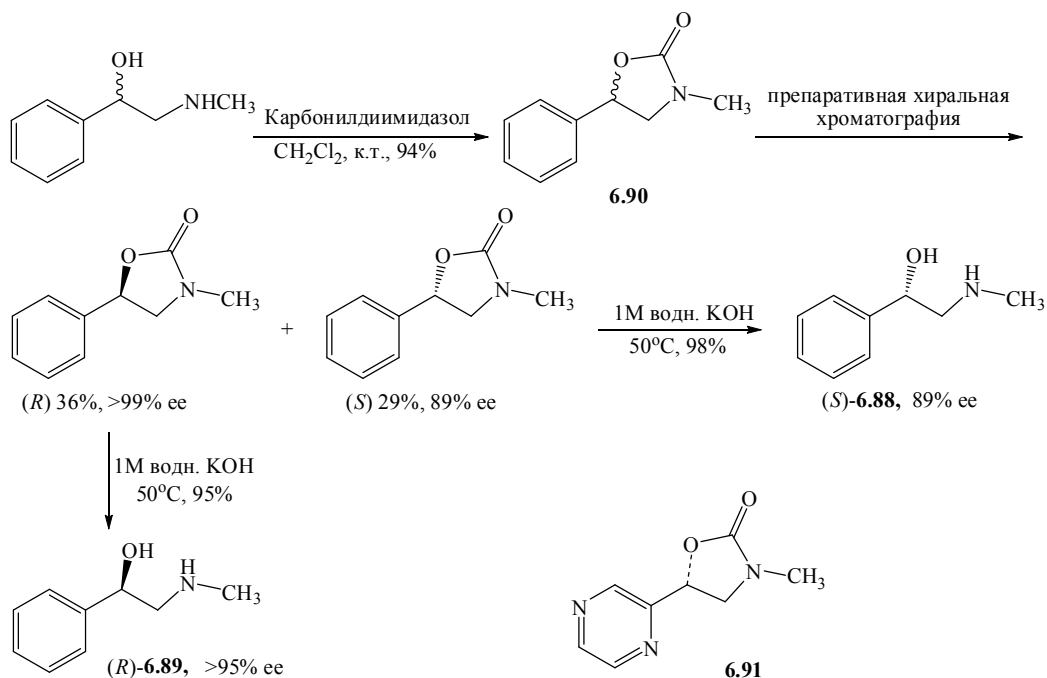
Использование микроволн позволяет проводить однореакторный синтез гетероциклов из аминокислот (**6.86**, $R^1 = \text{H, Et, Cy}$, $R^2 = \text{H, } t\text{-Bu, Cy, Ph, 1-нафтил}$) без выделения интермедиатов [144]. Реакции проводили в среде химической пасты, полученной добавлением нитрометана, абсорбирующего микроволны и создающего области нагрева.



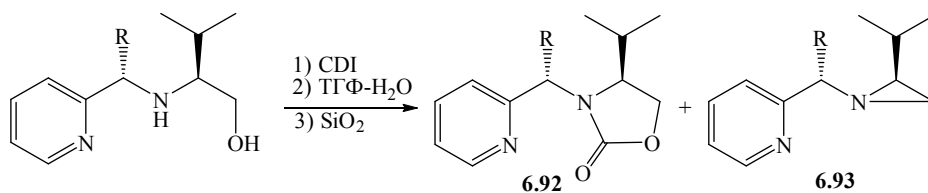
В последние годы благоприятные отзывы получены об использовании 1,1-карбонилдиимидазола (CDI) как карбонилирующего реагента [17; 145]. С его помощью получены стереоизомерные 5-(2-пирролидин)оксазолидиноны (**6.87**), обладающие высоким сродством к $\alpha_4\beta_2$ никотиновому рецептору [145].



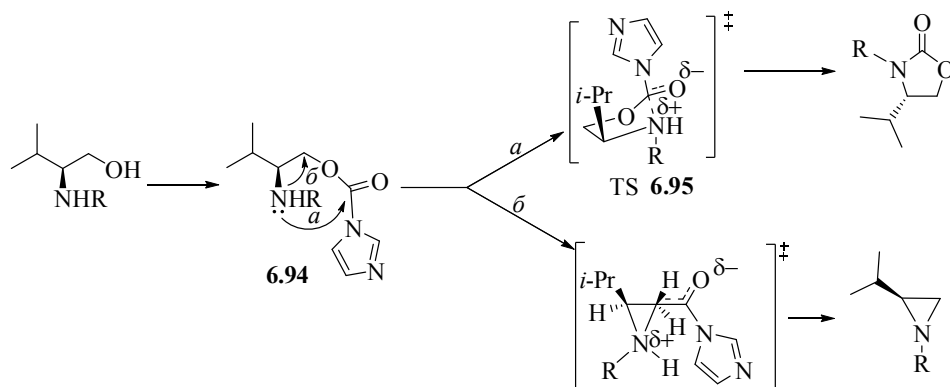
Танис с сотр. [146] в процессе синтеза высоко энантиомерно обогащенных биологически активных аминокислот (**6.88**, **6.89**) получили оксазолидиноны в качестве интермедиатов, подвергающихся далее гидролизу. В качестве циклизующего агента аминокислот авторами использован карбонилдиимидазол, энантиомерные оксазолидиноны (**6.90**) получены с помощью препаративной жидкостной хроматографии под высоким давлением (HPLC) и превращены далее в энантиомерно обогащенные аминокислоты. По приведенной методике получен также оксазолидинон (**6.91**).



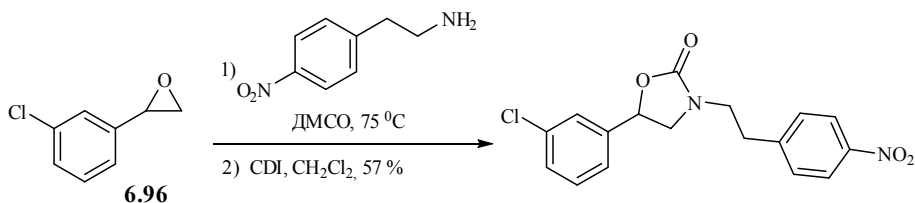
В [147] показано, что наряду с карбаматом (**6.92**) получен азиридин (**6.93**); первый из них синтезирован избирательно из субстратов с небольшими по объему N-заместителями (Me, Et).



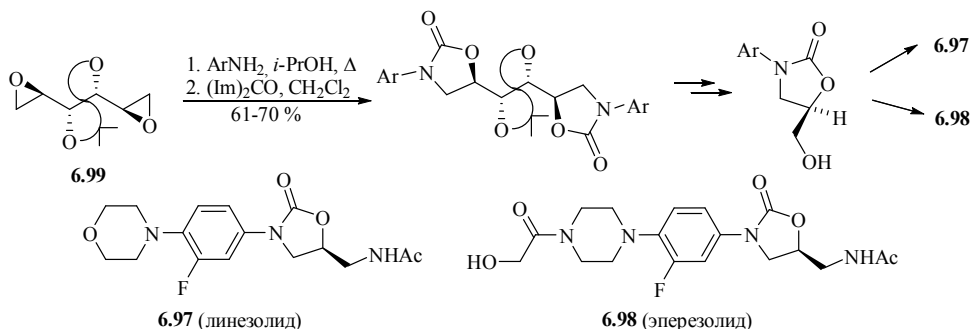
Ниже отражена предполагаемая схема механизма, включающего *a*) образование *D*-имидазолкарбонилпроизводное (**6.94**), *б*) внутримолярную атаку атома азота по карбонильной группе карбонатного фрагмента через переходное состояние TS (**6.95**) [17].



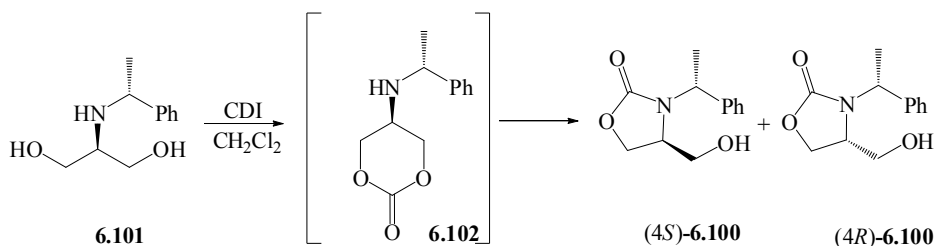
В [148] аминолиз эпоксида (**6.96**) и карбонилирование аминспирта проводят действием CDI в одном сосуде.



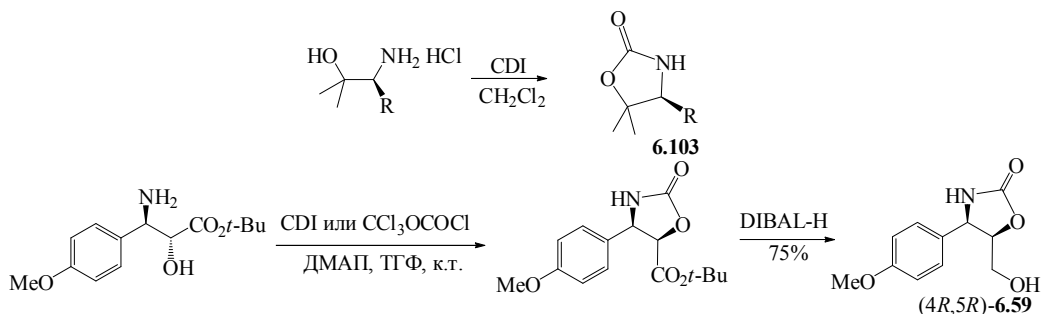
Этот реагент с успехом используют для карбонилирования аминспиртов [149], с его помощью получены представители нового класса антибактериальных агентов с оксазолидиновым фрагментом – линезолид (6.97), эпerezолид (6.98) и др. [150], для этого использованы производные сахаров (6.99):



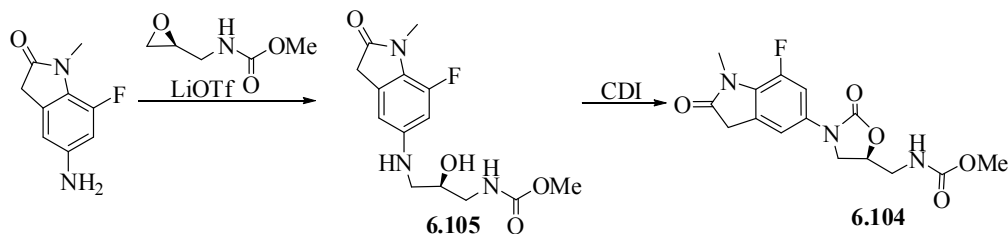
В 2007 г. в процессе синтеза 2-оксазолидинонов (4*S*)-6.100 и (4*R*)-6.100 из аминспирта (6.101) с помощью CDI авторы методом ЯМР ^1H обнаружили присутствие неизвестного интермедиата. Оксазолидиноны (4*S*)-6.100 и (4*R*)-6.100 были получены с выходом 55 % после 7 и 74 % после 15 дней. Интермедиату приписана структура циклического карбоната (6.102) [151].



Девис с сотр. [152] синтезировали группу 4-замещенных 5,5-диметил-оксазолидин-2-онов (6.103, $\text{R} = \text{Me}, \text{Ph}, \text{Bn}, i\text{-Pr}$), проявивших свойства эффективных хиральных промежуточных продуктов в реакциях алкилирования енолятов. С этой же целью исследователи [68] получили оксазолидин-2-он (4*R*,5*R*)-6.59.

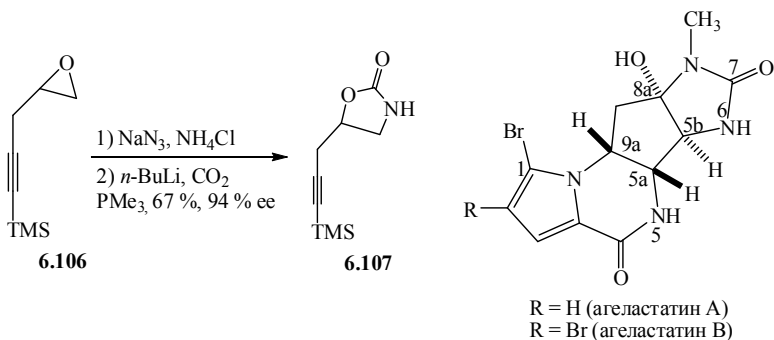


Синтез полициклического карбамата (6.104) проводили с выделением амин-алкоголя (6.105) [153].

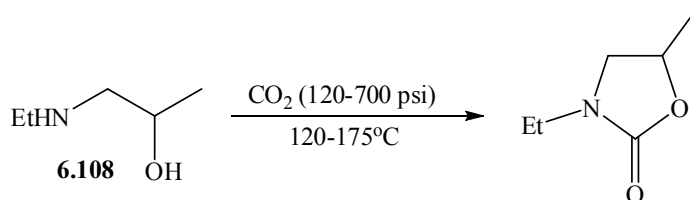


6.2.3. Взаимодействие с оксидами углерода

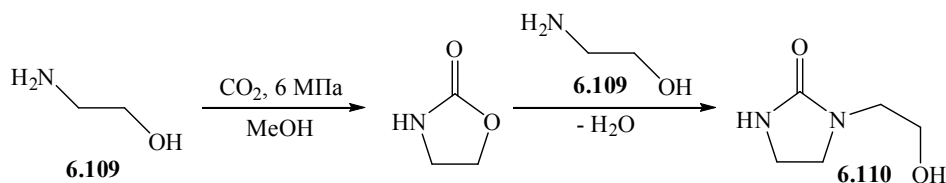
Использование оксидов углерода для получения 2-оксазолидинов началось на рубеже 50–60-х годов XX века [32]. По сравнению с фосгеном и его аналогами диоксид углерода обеспечивает экологические преимущества метода, ценность последнего особенно значительна при проведении реакций в отсутствие катализаторов [154]. Алкинилоксиран (**6.106**), легко полученный в двухстадийном процессе из (*R*)-эпихлоргидрина [155], превращен далее с помощью диоксида углерода в оксазолидинон (**6.107**), последний послужил основой синтеза природных агеластатинов А и В [156; 157].

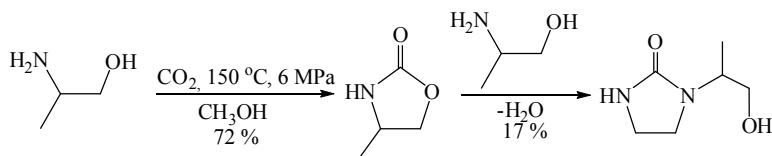


Замечено, что aminoalcohol (**6.108**) может быть N-замещенным, он может содержать заместители у углеродного атома, несущего гидроксильную группу [154].

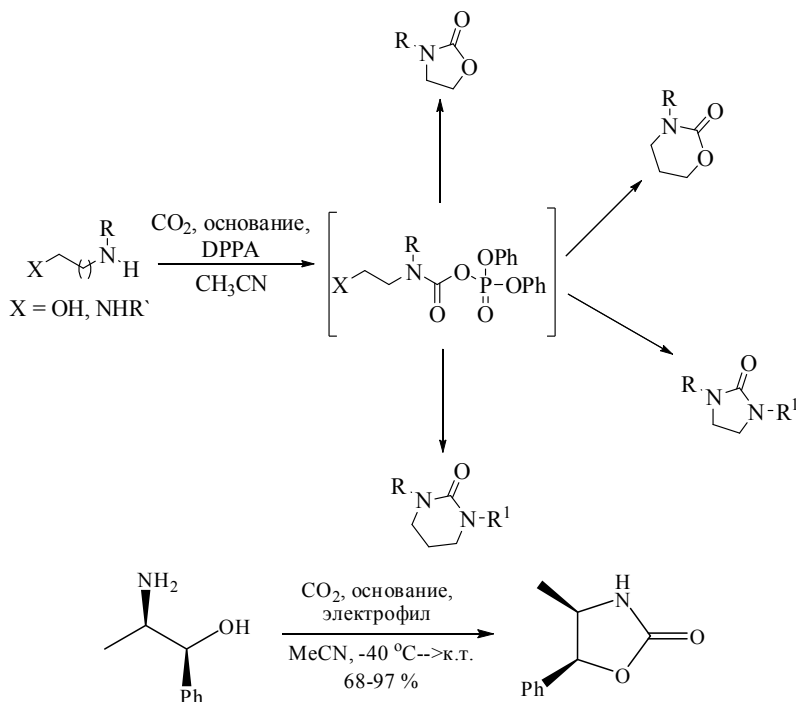


Проведение реакции в метаноле часто дает несколько продуктов взаимодействия. Степень конверсии aminoalcohol (**6.109**) и его аналогов резко повышается (с 23 до 76 %) при повышении температуры со 150 до 200 °C; при этом имидозолидинон (**6.110**) становится главным продуктом реакции (89 %) [154]. Смягчение условий (50–150 °C, 1–50 ат) возможно в синтезах замещенных оксазолидин-2-онов при использовании в качестве растворителей MeCN, ТГФ, диоксана [158].

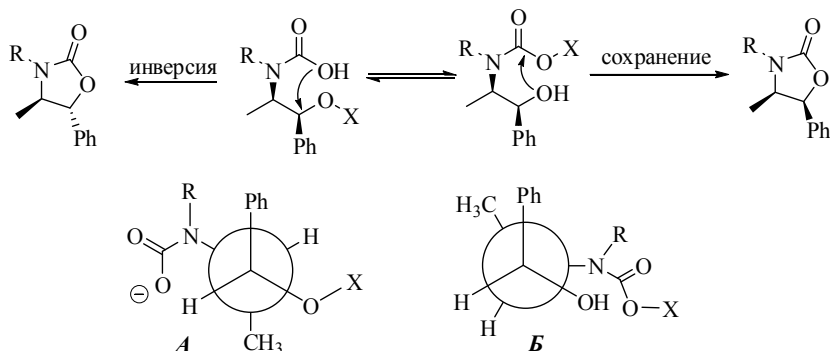




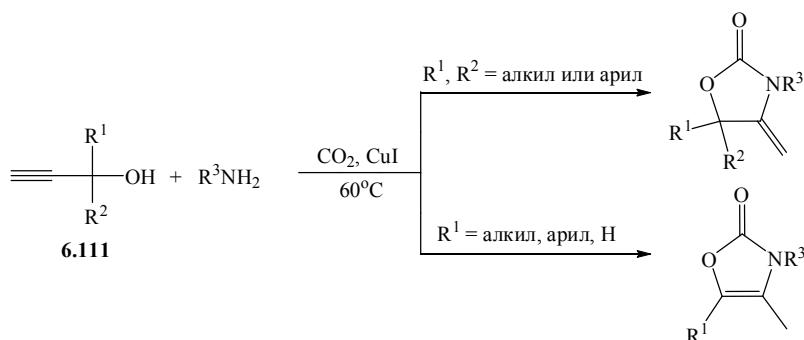
В фундаментальном исследовании 2010 г. [159] показано, что диоксид углерода является карбонилирующим агентом для получения оксазолидин-2-онов в присутствии электрофильных реагентов (SOCl_2 , TsCl , AcCl и др) и основных добавок.



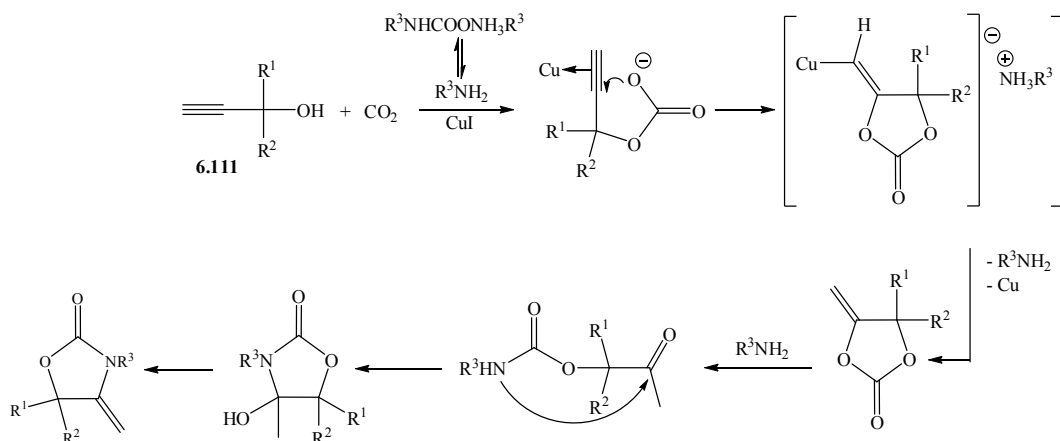
В работе [159] в качестве активаторов успешно использованы дифенилфосфорилазид (DPPA) и дифенилхлорофосфат (DPPCl). Работа с оптически активными субстратами показала преимущество инверсии конфигурации над её сохранением, эти данные соответствуют схеме и относительной устойчивости конформации *A* по сравнению с *B*.



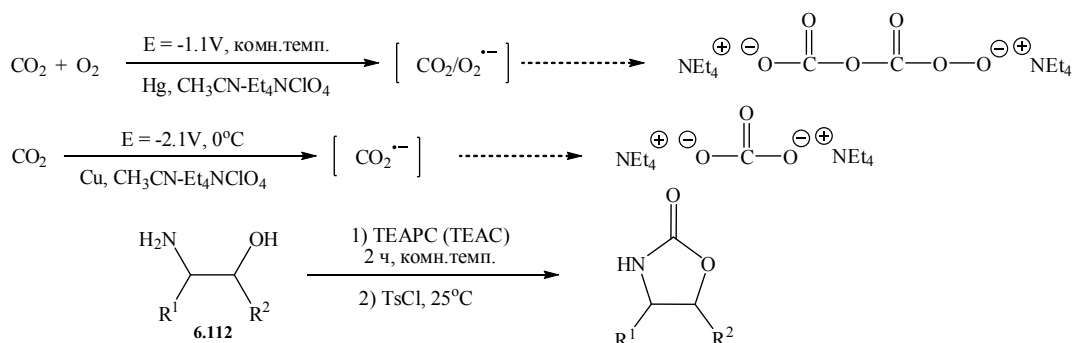
Разработан эффективный способ конверсии диоксида углерода в оксазолидиноны, в котором вместо аминспиртов использованы пропаргиловые спирты и амины [32; 160; 161]. Оптимальные условия одnoreакторного синтеза состояли в использовании йодида меди, диоксида углерода (8 МПа) и нагревания.



Ниже помещена схема предполагаемого механизма циклоприсоединения CO_2 в алкинолу (**6.111**):

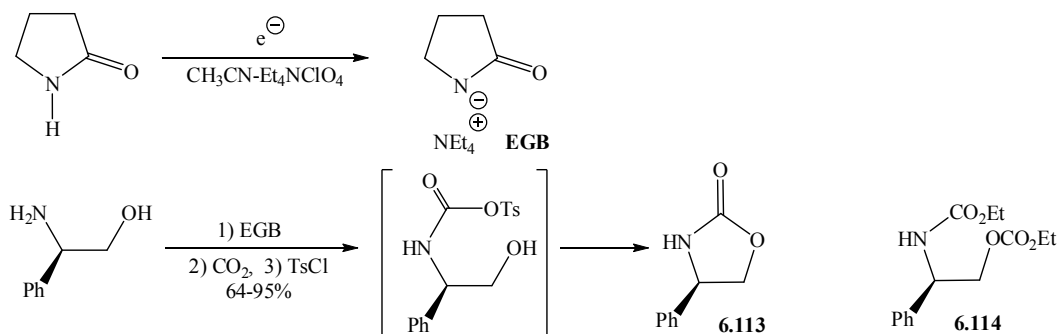


Для активации подобных реакций успешно использован ацетат серебра [162]. Использование электрохимических методов в образовании оксазолидин-2-онов осуществлено в [163–165]. Изучено взаимодействие полученного электрохимическими методами тетраэтиламмоний пероксикарбоната (ТЕАРС) и тетраэтиламмоний карбоната (ТЕАС) с 1,2-аминоалкоголями (**6.112**, $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}$) в очень мягких условиях; после взаимодействия интермедиатов с тозилхлоридом получены соответствующие оксазолидин-2-оны с высоким выходом [163].



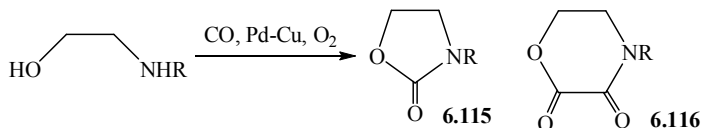
Позднее [164] взаимодействие 1,2-аминоспиртов с диоксидом углерода проводили в присутствии 2-пирролидонгенерированного основания (EGB) в среде апротонных растворителей. В качестве примеси к целевому продукту (**6.113**) (63 %) образуется также соединение (**6.114**) (12 %). На основе оптически активных аминоспиртов синтезированы хиральные оксазолидин-2-оны. В 2002 г. та же группа уче-

ных осуществила гетероциклизацию на основе электрогенерированного ацетонитрильного аниона [166] в разделенной ячейке с Pt-катодом.

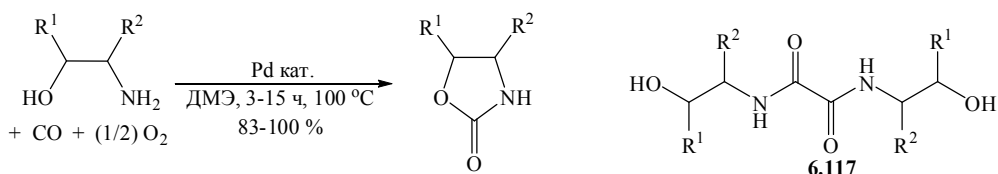


Удачные попытки гетероциклизации 1,2-аминоалкоголей включают окислительное циклокарбонилирование этих субстратов с использованием различных каталитических систем [167–172]. Наиболее изученными считаются Pd-содержащие катализаторы, которые успешно применяются при карбонилировании самых различных субстратов.

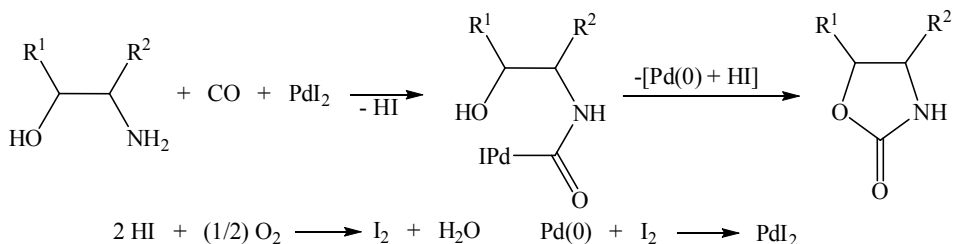
В работе [173] показана возможность гетероциклизации аминоспиртов в сходных условиях с образованием как оксазолидинонов (**6.115**), так и продуктов двойного присоединения – морфолиндионов (**6.116**). Для синтеза оксазолидинона (**6.115**) с выходом 77 % необходимо использовать смесь 1 : 1 CO и O_2 (1 атм), альтернативный продукт (**6.116**) получают при действии оксида углерода под давлением 80 атм.



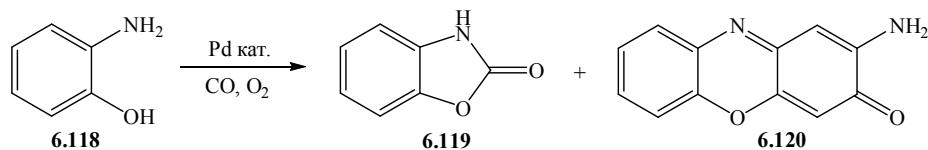
Б. Габриэль с сотр. использовали в качестве катализатора йодид палладия совместно с йодидом калия [167; 172]. Оксид углерода и воздух (20 атм) смешаны в отношении 4 : 1. В качестве примеси в ряде случаев получены соединения (**6.117**), ($\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{CHMe}_2, \text{CH}_2\text{Ph}$).



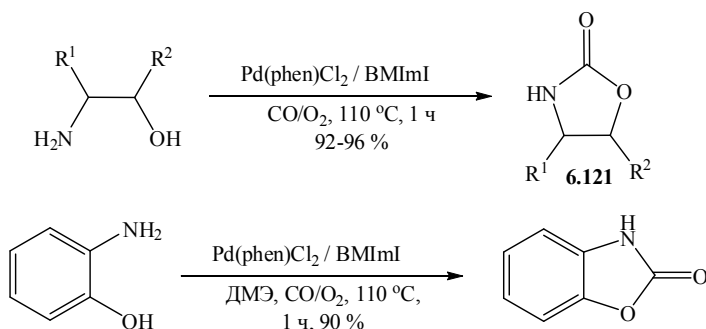
Механизм действия катализатора приведен на схеме:



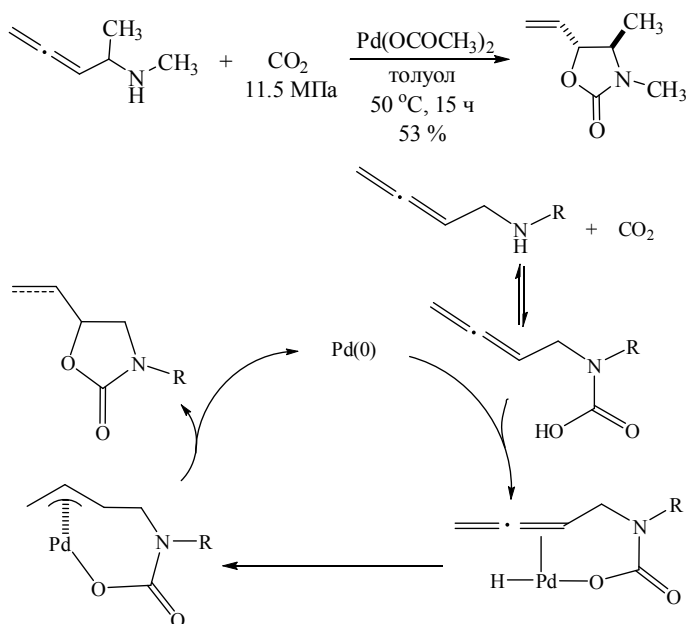
В аналогичных условиях из 2-аминофенола (**6.118**) получен бензоксазолидин-2-он (**6.119**) с ничтожно малой примесью 2-аминофеноксазин-3-она (**6.120**) [167; 172].



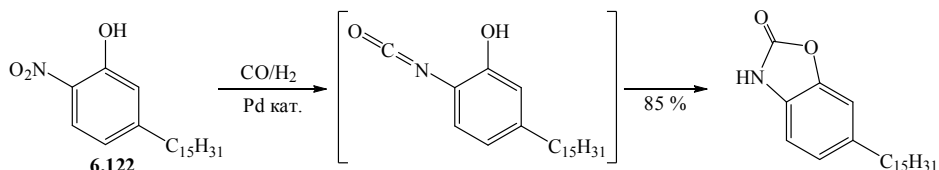
Несравненно более селективным оказался способ окислительного циклокарбонилирования 2-аминоалкоголей, в котором роль катализатора выполняло другое соединение палладия – комплекс $\text{Pd}(\text{phen})\text{Cl}_2$, стабилизированный присутствием ионной жидкости – йодидом 1-бутил-3-метил-имидазолия (BMImI), последний, как выяснили авторы [171], действовал существенно более эффективно, чем аналоги с другими анионами (Br^- , Cl^- , BF_4^- , PF_6^-). Показана возможность получения оптически активных оксазолидин-2-онов (6.121, R^1 , $\text{R}^2 = \text{H}$, Me, Et, *i*-Pr) [171].



Отметим, что катализируемая палладием гетероциклизация характерна не только для аминспиртов, но также α -аллениламинов, и не наблюдается при карбоксилировании первичного амина [174]. Установлено, что выход оксазолидин-2-онов незначительно зависит от характера заместителя при азоте (44-65%), определена эффективность около десяти Pd-содержащих катализаторов. Ниже приведен предполагаемый механизм реакции [174].



В работе [175] описана гетероциклизация аминспирта, полученного в момент реакции восстановлением соединения (6.122).



Окислительное циклокарбонилирование аминспиртов проведено в мягких условиях в присутствии карбена меди (*i*-PrCuX, X = Cl, Br, I) [169]. В таблице 6.2 приведены условия превращения аминспирта (6.123).

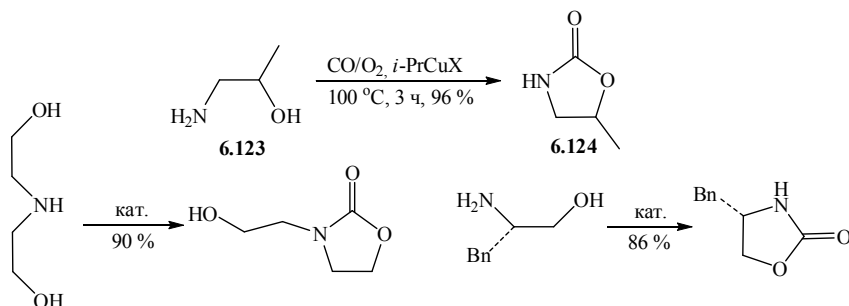
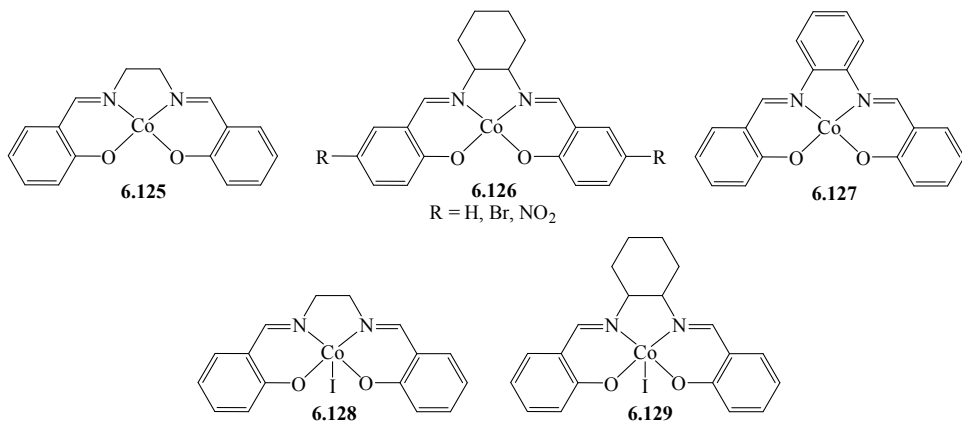


Таблица 6.2

Условия превращения аминспирта (6.123) в соединение (6.124)

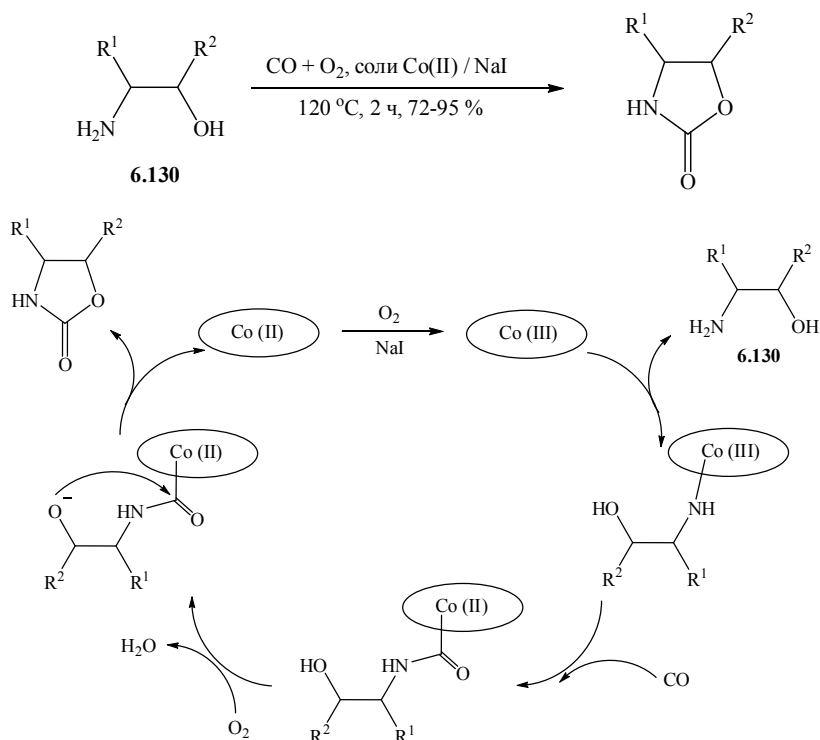
№	Катализатор	Растворитель	Степень превращения (%)	Селективность (%)
1	<i>i</i> -PrCuI	диоксан	100	99
2	<i>i</i> -PrCuBr	диоксан	8	87
3	<i>i</i> -PrCuCl	диоксан	—	—
4	CuI	диоксан	53	96
5	<i>i</i> -PrCuI	ТГФ	100	99
6	<i>i</i> -PrCuI	толуол	100	37
7	<i>i</i> -PrCuI	ацетонитрил	100	99
8	<i>i</i> -PrCuI	ДМФА	99	6
9	<i>i</i> -PrCuI	ДМЭ	99	5

Оксазолидин-2-оны получены с высоким выходом при оксидативном карбонилировании 2-аминоалкоголей с использованием комплексов Co(II) и Co(III) (6.125–6.129) [170].

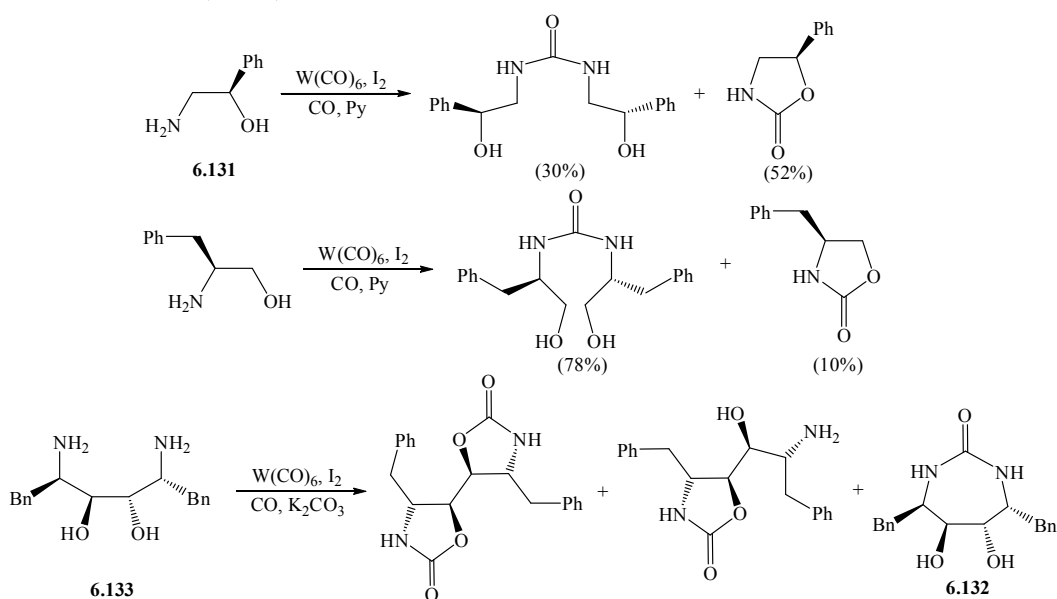


С использованием комплексов (6.125–6.129) получены как рацемические модификации оксазолидин-2-онов, так и оптически активные соединения. Ниже при-

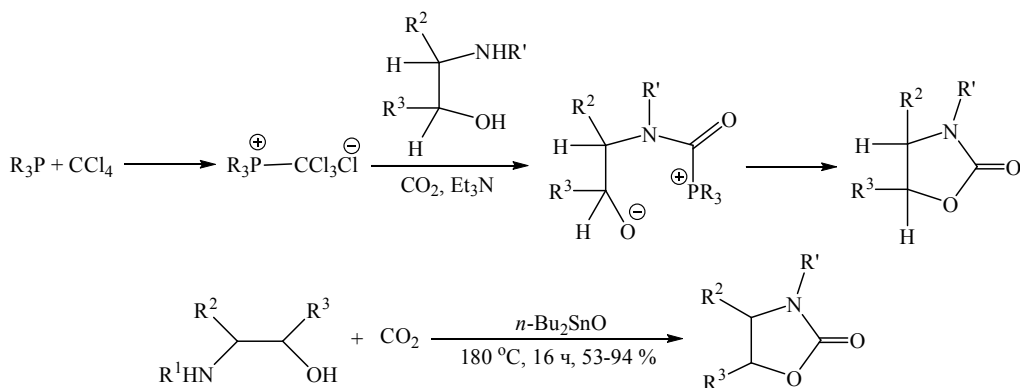
веден предложенный авторами [170] механизм окислительного карбонилирования аминокспиртов (**6.130**, $R^1, R^2 = H, Me, Et, i\text{-}Pr$) с помощью комплексов Co(II) :



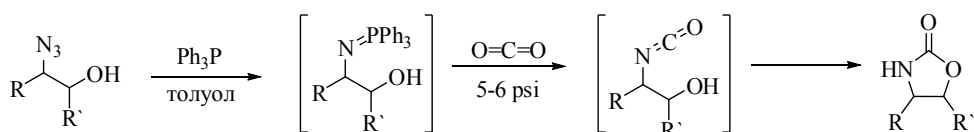
Карбонилирование 1,2-аминоалкоголей проводили в присутствии карбониллов вольфрама, при этом получены смеси мочевин и циклических уретанов [168]. Результаты свидетельствуют о низкой селективности карбонилирования аминокспиртов данным методом, а в случае аминокспирта (**6.131**) – также в реакциях с 1,1'-карбонилдиимидазолом (CDI) и диметилдитиокарбаматом (DMDTC). Вызывает удивление отсутствие циклической мочевины (**6.132**) в продуктах карбонилирования диаминодиола (**6.133**).



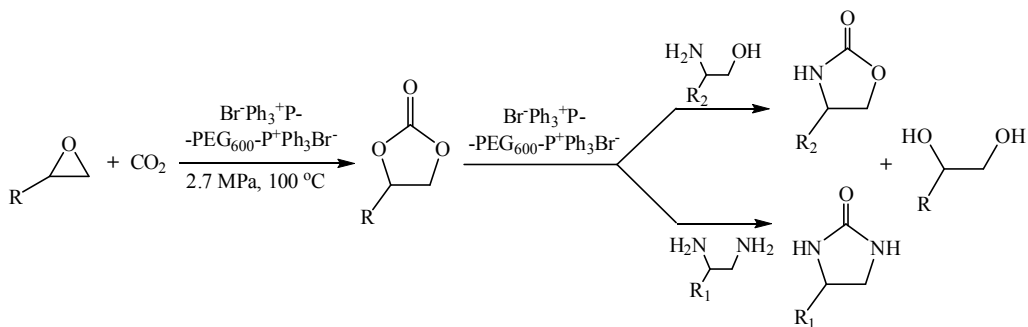
В обзоре [165] и работах [157; 176–178] рассмотрено влияние фосфор- и олово-содержащих добавок на гетероциклизацию аминспиртов и их производных.



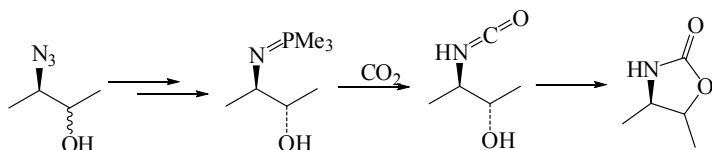
На основе Ph_3P/CO_2 осуществлены *one-pot* синтезы оксазолидинонов [179].



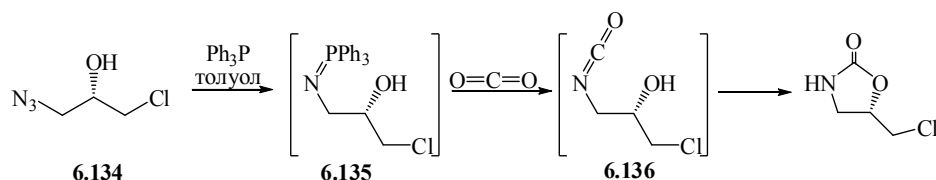
В [180] показана возможность использования эпоксидов вместо аминспиртов, в качестве гомогенного рециклизуемого катализатора взят $BrP^+Ph_3-(PEG)_{600}-P^+Ph_3Br^-$. Предложена следующая схема, пригодная для описания превращения оксидов стирола, циклогексана, пропилена, а также фенол- и нафтилглицидиловых эфиров и эпихлоргидрина. Аналогично при действии вицинальных диаминов получают 2-имидазолидиноны:



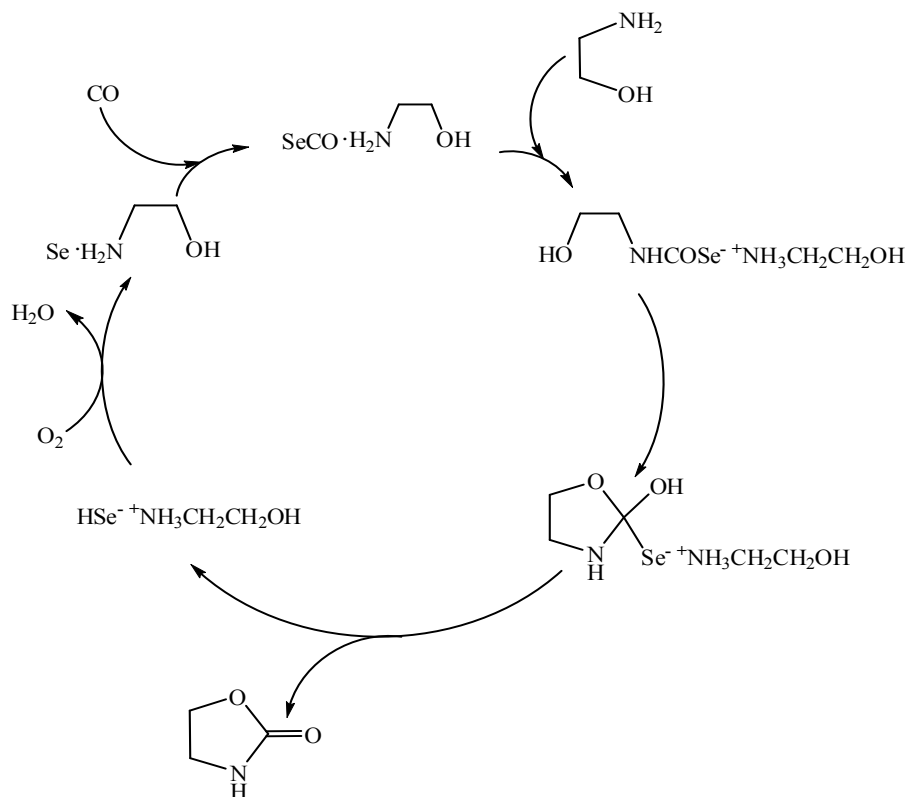
В [157] изучено превращение вицинальных азидоспиртов в оксазолидиноны под действием PMe_3 и Wos_2O или CO_2 .



Показано [78], что реакция азидосодержащего хлоргидрина (**6.134**) протекает с образованием иминофосфорана (**6.135**) и изоционата (**6.136**) в качестве интермедиатов:



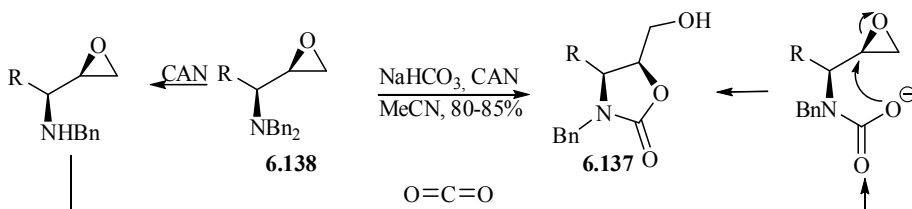
В 2007 г. хиральные оксазолидин-2-оны получены с использованием селеносодержащих катализаторов [181]. Оптимальные условия включали воздействие CO и O₂ в ацетонитриле, ДМФА (30 °С, 6–8 ч, 80–95 %). Возможный механизм карбонилирования представлен ниже.



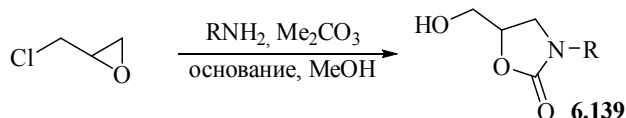
6.3. ПОЛУЧЕНИЕ ОКСАЗОЛИДИН-2-ОНОВ С УЧАСТИЕМ ЭПОКСИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

6.3.1. Взаимодействие аминоэпоксидов с карбонатами щелочных металлов

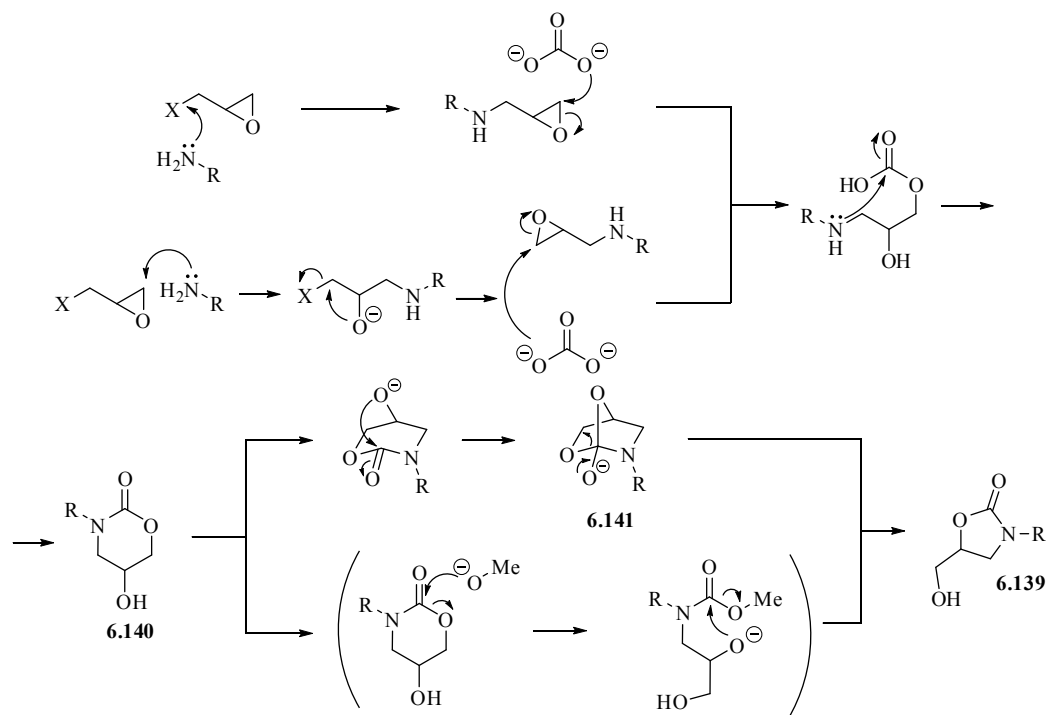
Превращения эпоксидов в 2-оксазолидиноны различают прежде всего характером карбонилирующего реагента. В [182] описан энантиоселективный синтез оксазолидинонов (6.137) из *N,N*-дибензиламиноэпоксидов (6.138, R = Me, *i*-Bu, Bn) в присутствии церийаммонийнитрата (CAN). Взаимодействие эпоксидов с гидразинами (кипячение в этаноле) приводит к получению оптически активных 4-гидроксипиразолидин-3-онов [183].



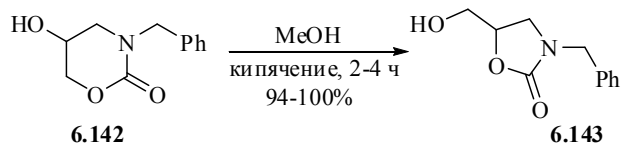
Установлено [184], что галометилоксираны в реакциях с первичными аминами и солями угольной кислоты (Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Ag_2CO_3) в присутствии оснований (DBU или TEA) превращаются в оксазолидины (**6.139**) с высокими выходами.



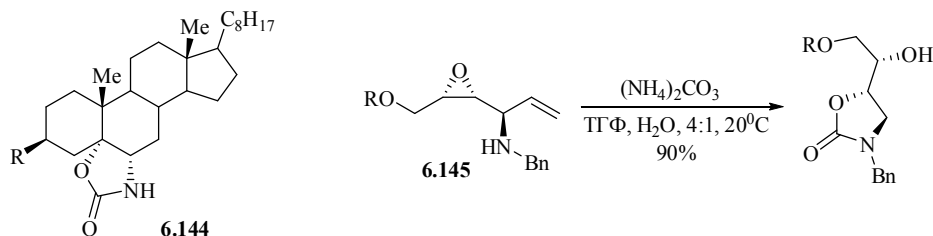
Этим методом весьма удобно получать *N*-замещенные (R = аллил, бензил, X = Cl, Br) и хиральные оксазолидины [184]. Механизм реакции предполагает образование продуктов (**6.139**) из оксазинов (**6.140**) через диоксацикло[2.2.1]гептановые интермедиаты (**6.141**).



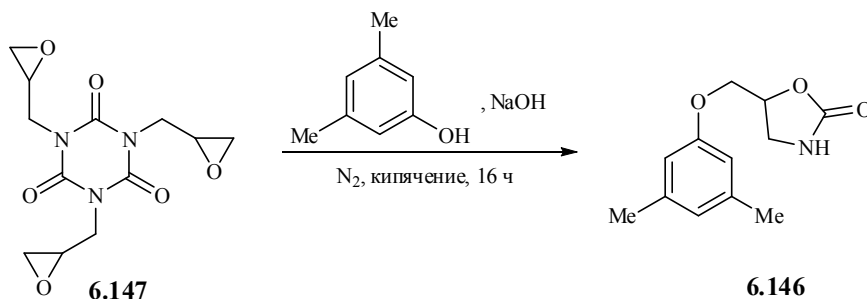
Для подтверждения приведенного механизма реакции авторы осуществили изомеризацию *N*-бензил-5-гидроксиоксазидина (**6.142**) в *N*-бензил-5-гидроксиметил-оксазолидин-2-он (**6.143**).



В реакции стероидных эпоксидов с глицином получены оксазолидиноны (**6.144**, R = H, OAc, Cl) [185]. В мягких условиях протекает гетероциклизация аминэпоксида (**6.145**) [186].

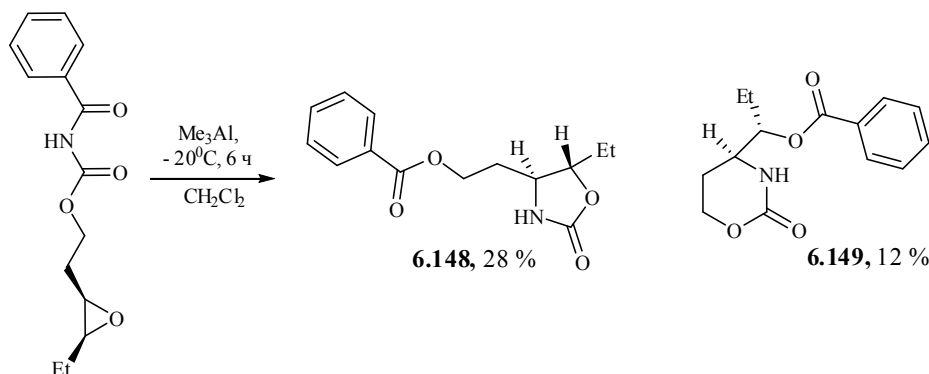


Запатентован способ получения антидепрессантов (**6.146**, R, R¹ = H, Hal, алкил C₁-C₃ или алкокси C₁-C₃) взаимодействием триглицидилизоцианурата (**6.147**) с соответствующим фенолом в присутствии основания [187]. Циклическая структура субстрата включает фрагмент N-глицидилимида.

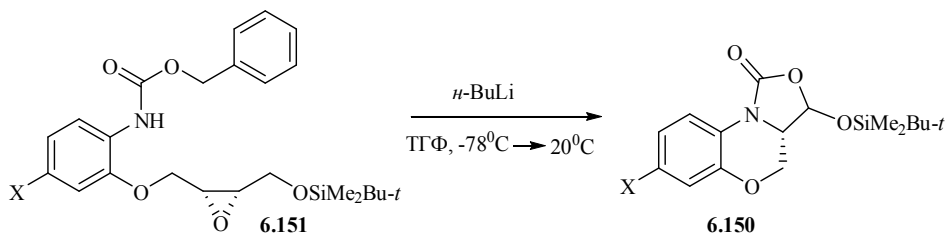


6.3.2. Гетероциклизация эпоксикарбаматов

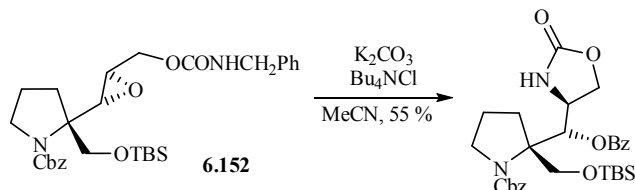
Смесь соединений со структурами гетероциклов (**6.148**, **6.149**) получена на основе *транс*-арилзамещенных эпоксикарбаматов, в то время как *цис*-арил- и алкилзамещенные эпоксикарбаматы дают только 4-[1-(бензоилокси)алкил]оксазолидин-2-он (**6.148**) [188].



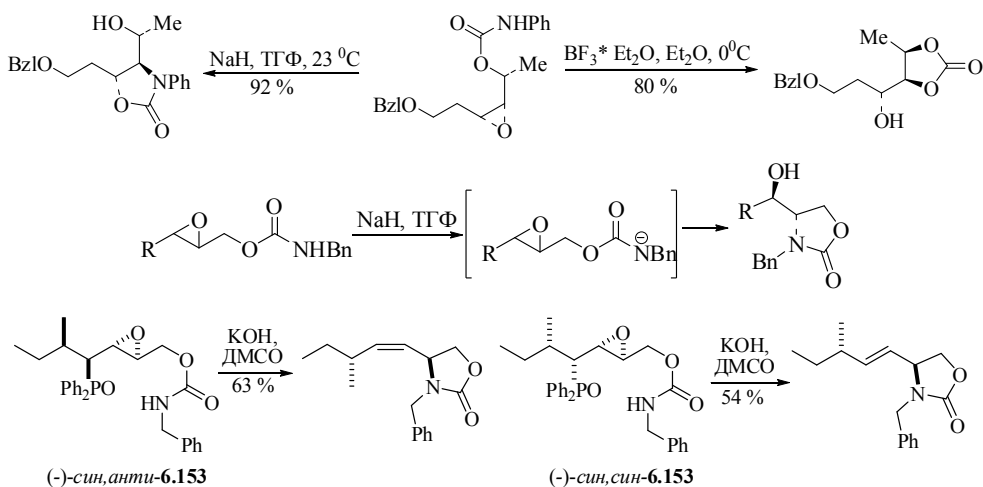
В качестве ключевого интермедиата в синтезе антибактериальных агентов успешно проявило себя соединение (**6.150**, X = H, Br), полученное из эпоксида (**6.151**) [189]. В этом случае, как и в [188], легкость внутримолекулярной циклизации обеспечивается присутствием в молекуле эпоксида второго реакционного центра, способного к тыловой атаке по атомам углерода оксирана (**6.151**).



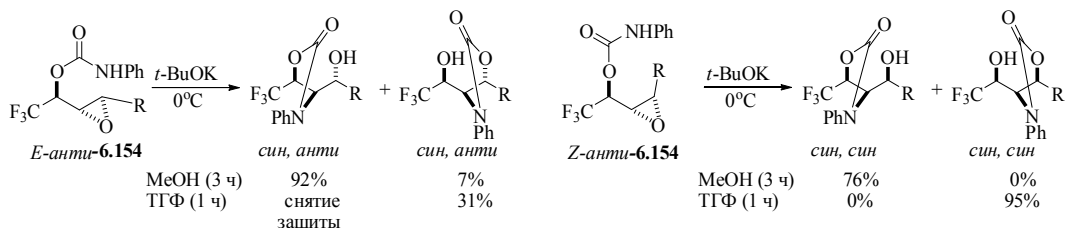
Природные вещества, родственные алкалоиду (-)-каитоцефалину, в ряде случаев являются терапевтическими агентами против нейрональных расстройств. К ним относятся продукты превращения эпоксикарбомата (**6.152**) [190].



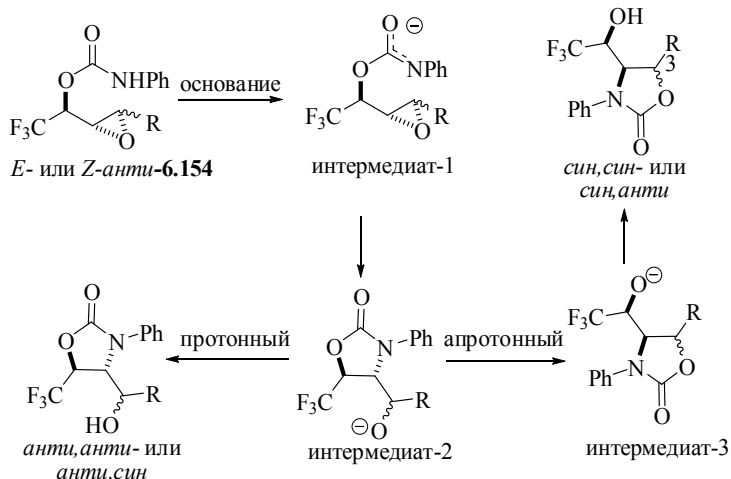
Строение продуктов зависит от характера катализатора [191] и особенностей структуры субстрата [192], в последнем случае реакция проходит по различным реакционным центрам эпоксидов (**6.153**).



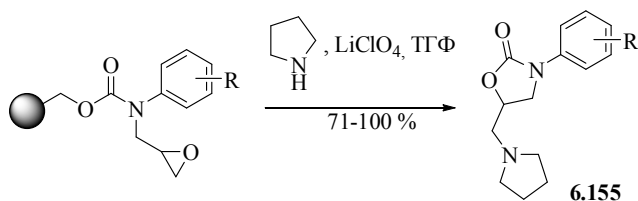
В работе [193], посвященной гетероциклизации фторсодержащих эпоксидов (**6.154**, $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$) при каталитическом содействии *t*-BuOK, отмечено решающее влияние растворителя на течение реакции.



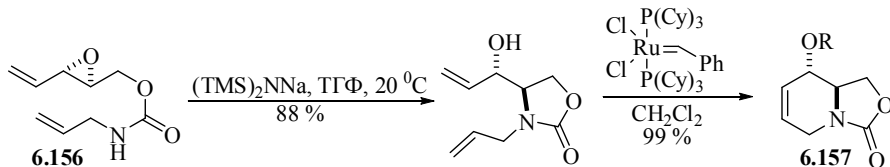
Ниже приведен предполагаемый механизм реакции, включающий образование трёх интермедиатов [193].



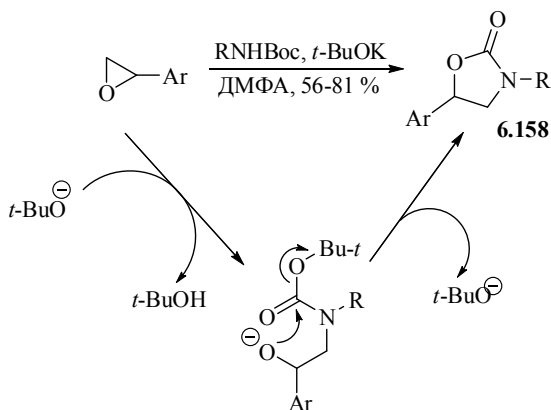
Осуществлены твердофазные синтезы оксазолидинонов (**6.155**, $R = H, OMe, Cl, Br, NO_2, COOEt$) [194].



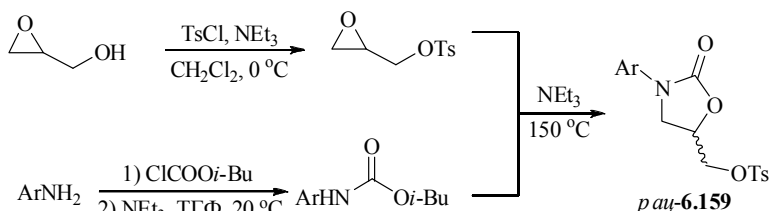
С использованием уретана (**6.156**) получен ключевой интермедиат в синтезах ингибиторов глюкозидазы (**6.157**) [195].



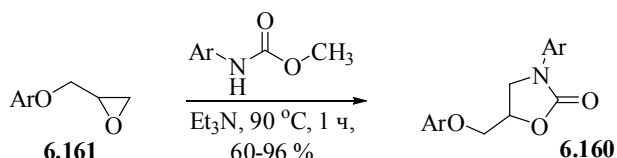
Отсутствие по соседству с оксираном групп, способных к внутримолекулярной нуклеофильной тыловой атаке по электрофильным центрам эпоксида, предопределяет введение подобных групп с последующей трансформацией субстрата в оксазолидинон. В работе [196] описано взаимодействие эпоксидных производных стиролов с *трет*-бутилалкилкарбаматами в присутствии каталитических количеств *трет*-бутоксид калия, приводящего к образованию 5-арил-1,3-оксазолидин-2-онов (**6.158**, $Ar = Ph, 4\text{-}ClC_6H_4, 1\text{-нафтил}$, $R = n\text{-Bu}, n\text{-Hex}, All, Bn$):



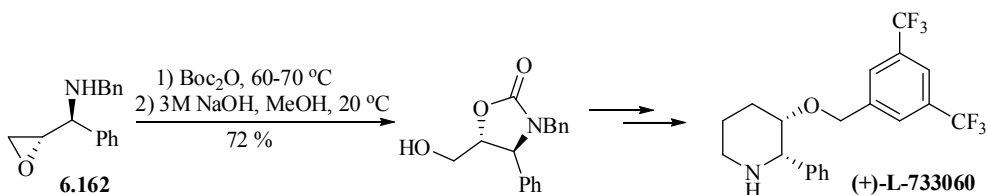
Включение уретановых остатков в молекулы эпоксидов с последующим превращением в продукты гетероциклизации начали широко использовать с 60-х годов прошлого века [197]. В [198] описана предварительная модификация структур обоих базовых реагентов (эпоксида и амина) в синтезе (**6.159**).



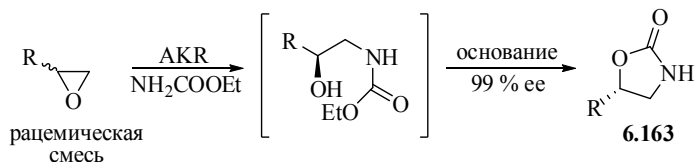
Эти данные соответствуют результатам других работ [153; 191; 199] о получении оксазолидин-2-онов (**6.160**) в реакциях арилглицидиловых эфиров (**6.161**) и их аналогов.



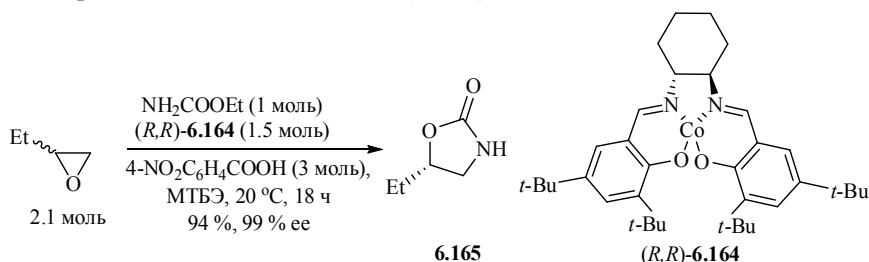
Из эпоксида (**6.162**) получен мощный антагонист нейрокининового рецептора (+)-*L*-733060 [200; 201].



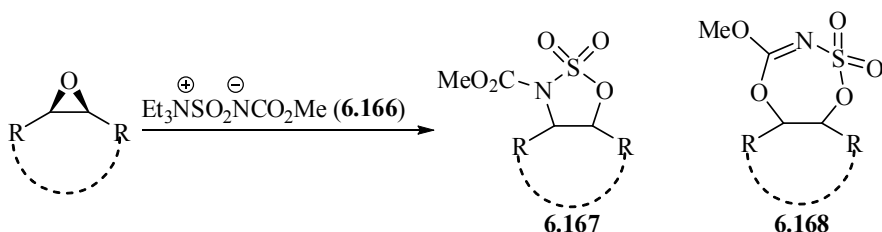
Хиральные 5-замещенные оксазолидиноны (**6.163**, R = алкил, арил, гетероарил) выделены в почти энантиомерно однородных формах (до 99.9 % ee) в результате реакций рацемических терминальных эпоксидов с участием аминолитического кинетического разрешения (AKR) [202].



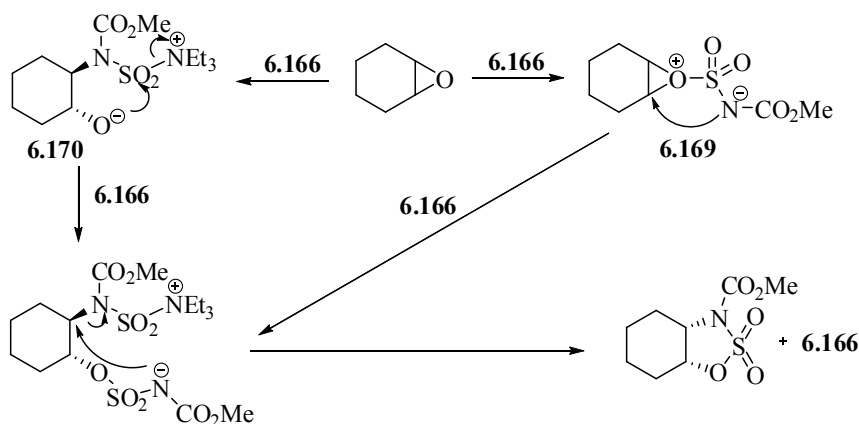
С использованием катализатора (**6.164**) проведен прямой синтез одного из энантиооднородных оксазолидинонов (**6.165**).



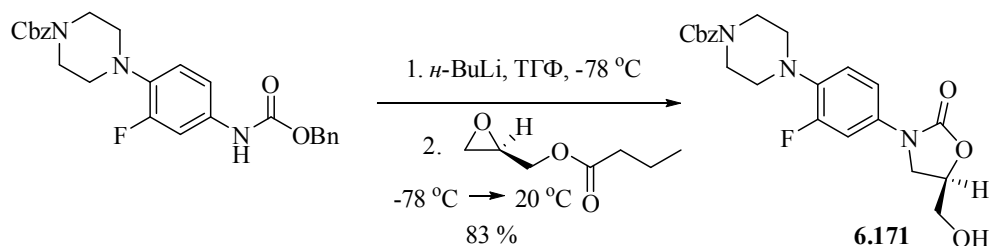
Проведение реакций эпоксидов с реагентом Бургесса (**6.166**) [124; 203; 204] позволило получить аналоги с группой SO_2 вместо карбонильной в качестве продуктов реакций или интермедиатов (**6.167**, $\text{R} = \text{H}$, Alk, Ar).

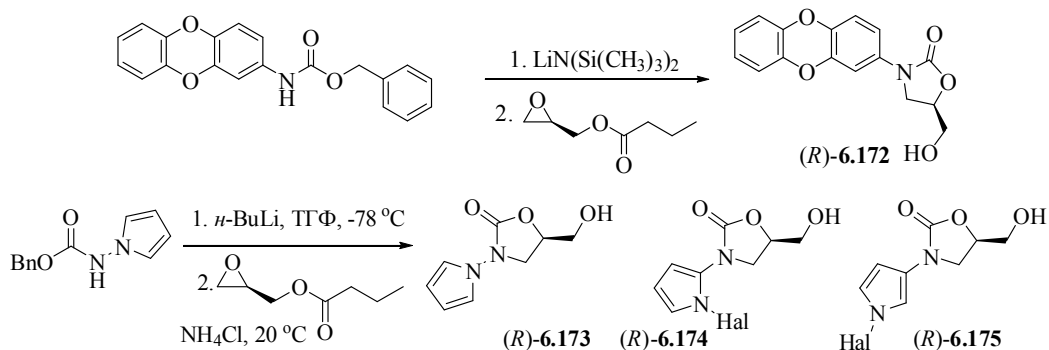


В качестве примесей получены семичленные гетероциклы (**6.168**). Приведенные далее механизмы свидетельствуют о возможности образования альтернативных интермедиатов (**6.169**, **6.170**) и подтверждают участие двух молекул реагента Бургесса [124].

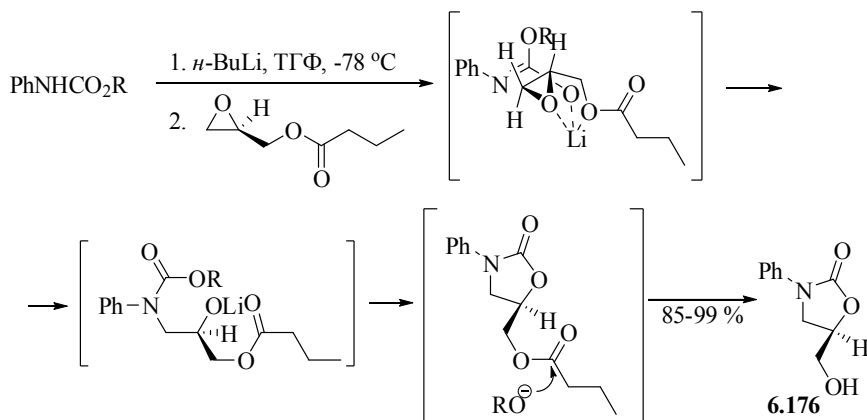


В обзоре 2003 г. [205] обсуждены методы получения оксазолидинонового антибиотика линезолида – сильного антибактериального агента, применяемого в клинической практике. Необходимость разработки удобных методов синтеза сотен и тысяч его потенциально биологически активных аналогов в оптически активной форме привела к открытию реакции Маннинена, в которой роль эпоксида играет коммерчески доступный (*R*)-глицидилбутират. С помощью этого реагента получены ключевые интермедиаты (**6.171** [205; 206], **6.172** [207], **6.173** [208; 209]) в синтезах антибактериальных и других биологически активных веществ. В работе [208] по этому пути получены также соединения (**6.174**, **6.175**).

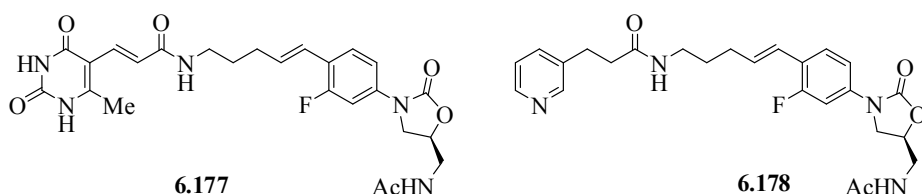




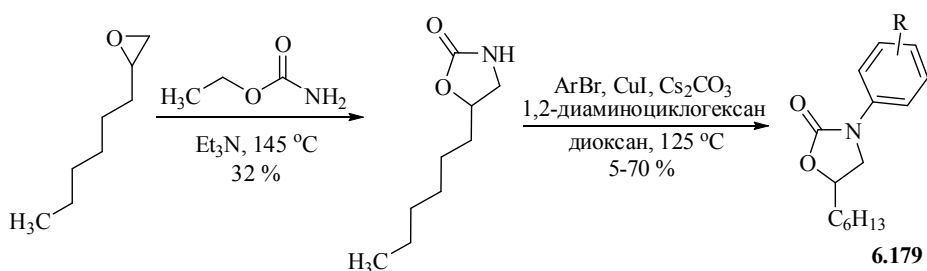
В [210] запатентован метод получения оксазолидиноновых антибиотиков (6.176) с использованием ($\pm$)-глицидилацетамида. Механизм реакции Маннинена приведен ниже [205]:

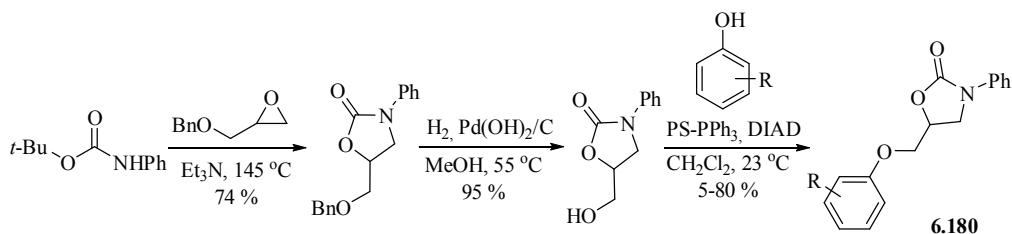


В [211; 212] разработан дизайн новых моно- и биарилоксазолидинонов, упомянутым методом получены антимикробные средства (6.177, 6.178).



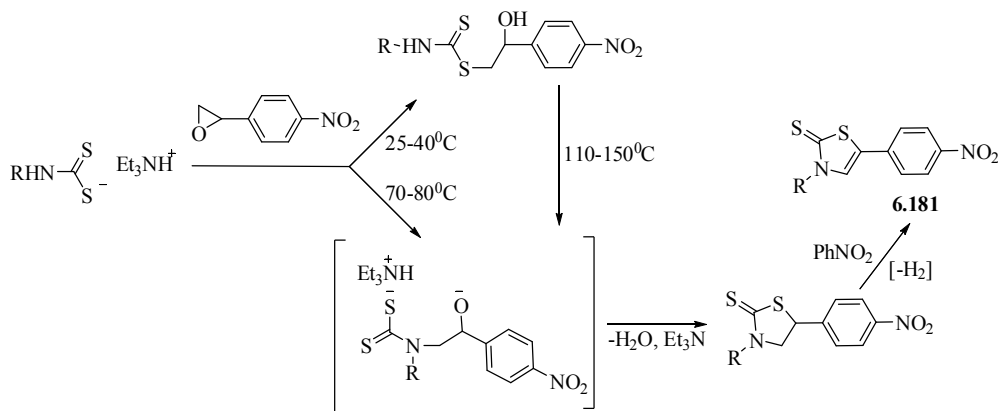
В синтезе потенциальных средств от шизофрении (6.179, 6.180, $\text{R} = \text{Me}, \text{F}, \text{Cl}, \text{CN}, \text{OMe}, \text{OH}, \text{NH}_2, \text{CO}_2\text{Me}, \text{SO}_2\text{Me}$) превращение эпоксидов проведено в других условиях [213].





6.180

В работах И. Кулакова [214; 215] показана возможность образования серосодержащих аналогов оксазолидин-2-онов с дитиокарбаматами, сопровождающегося ароматизацией тиазолидинтиона (**6.181**).

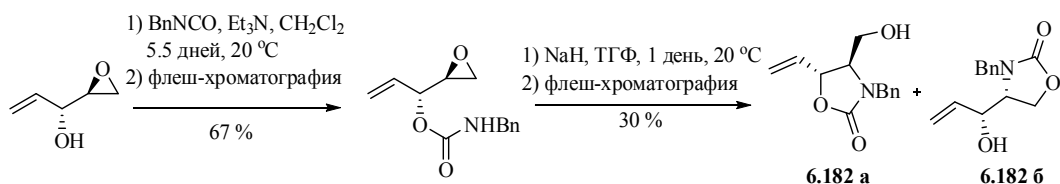


6.181

6.3.3. Синтезы с участием изоцианатов

Изоцианаты в условиях реакций превращаются в уретаны, взаимодействие последних с оксирановыми фрагментами легко протекают в присутствии оснований [216–221].

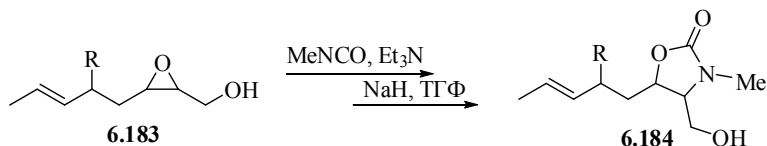
Уретаны как интермедиаты получают действием алкилизоцианатов на эпоксиалкоголи. В работе [217] выявлен вклад структуры эпоксида, определяющий направление гетероциклизации (**6.182 а** : **6.182 б**, 9 : 1).



6.182 а

6.182 б

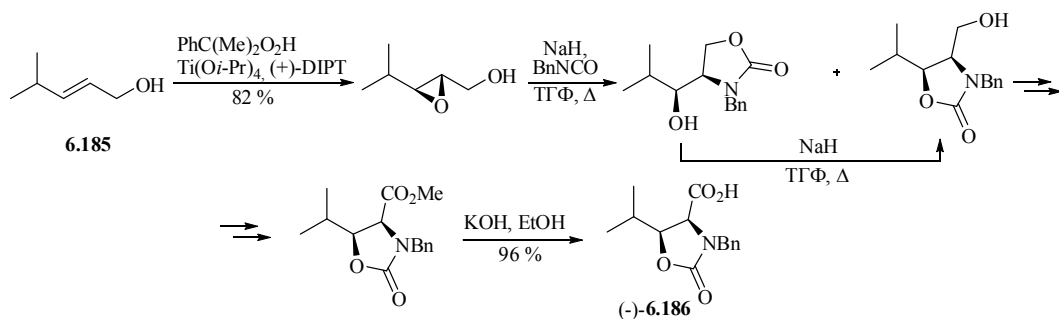
Ряд подобных примеров приведен в обзоре [218], посвященном синтезу β -гидрокси- α -аминокислот. Так, оксазолидинон (**6.184**) синтезируют из эпоксида (**6.183**).



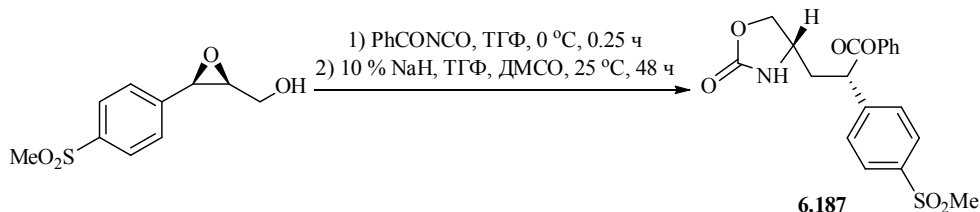
6.183

6.184

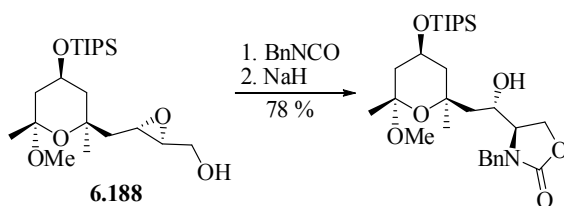
Успешный синтез четырех стереоизомеров 3-гидроксилейцина [219] включал асимметрическое эпоксицирование олефина (**6.185**) по Шарплессу, раскрытие эпоксида бензилизоцианатом и эпимеризацию оксазолидинонового интермедиата (**6.186**):



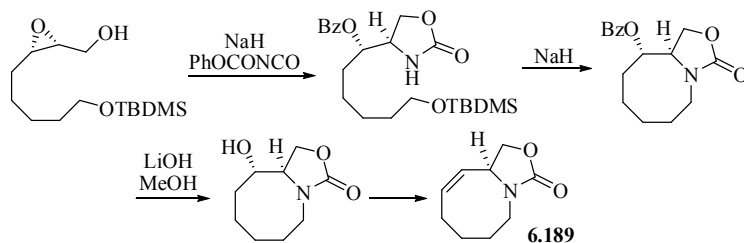
В настоящее время оксазолидин-2-он (**6.187**) и его аналоги получают *in situ* взаимодействием эпокиспиртов с изоцианатами [222–225].



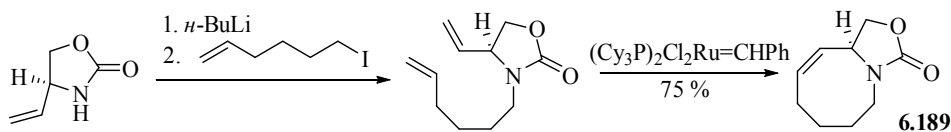
Ниже приведена схема превращения эпокиспирта (**6.188**) под действием бензилизоцианата [225]:



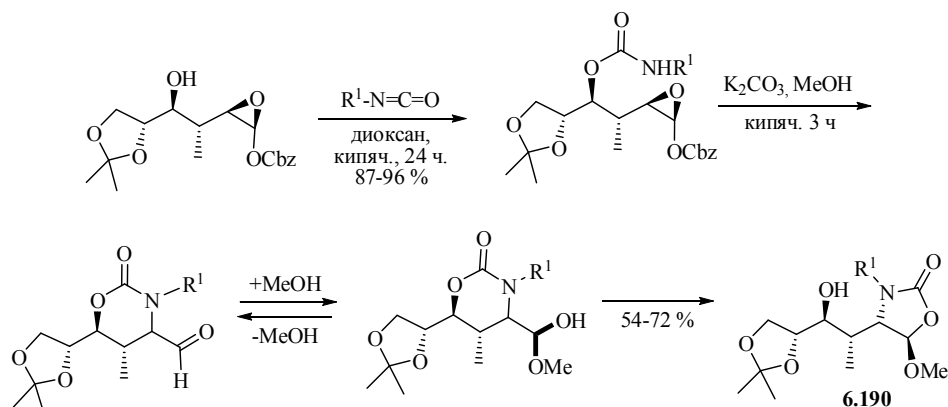
Моделирование стадий синтеза природных соединений привело к получению бициклического оксазолидин-2-она (**6.189**) [226].



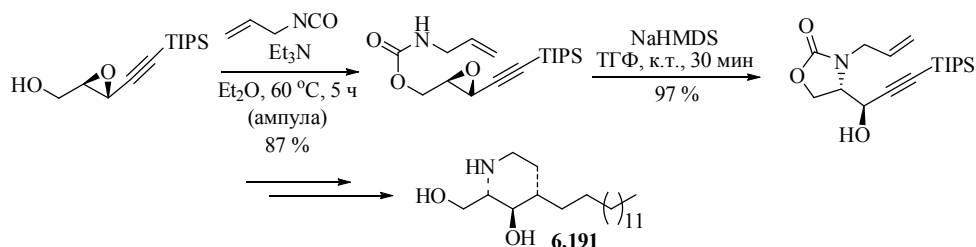
Структура бициклического оксазолидинона (**6.189**) подтверждена встречным синтезом этого соединения по приведенной схеме:



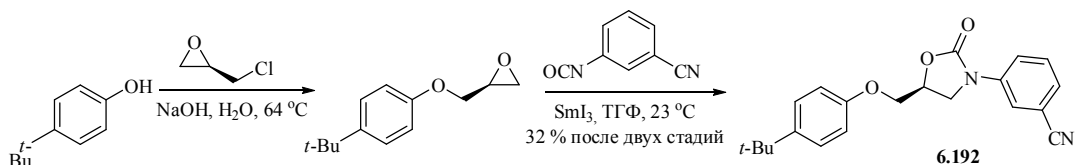
В [227] Хоппе с сотр. представлена новая стратегия синтеза модифицированных карбогидратов (**6.190**), играющих важную роль в разработке новых антибиотиков и энзимов.



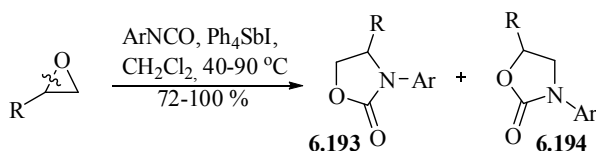
Дизайн и синтез пиперидинсодержащих аналогов оснований (**6.191**) [228].



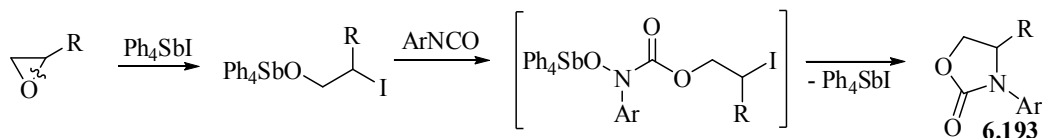
Отсутствие свободных гидроксильных групп в молекулах эпоксидов осложняет течение реакций с изоцианатами и требует участия катализаторов, в частности, галогенорганических соединений сурьмы или олова [229], галогенидов магния [98], трийодида самария [224]. В [213] этим путем получено активное средство от шизофрении (**6.192**).



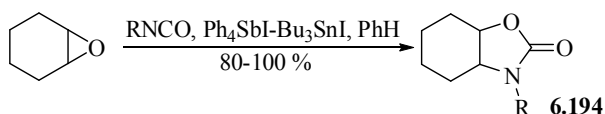
В синтезе оксазолидинонов (**6.193**, **6.194**, 80 и 20 %) оказалось удобным использовать циклоприсоединение оксиранов к гетерокумуленам (арилизоцианатам), катализируемое тетрафенилстибониййодидом [17; 230].



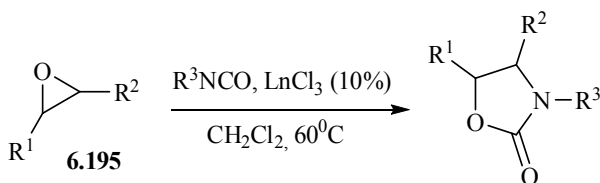
Авторы считают, что первой стадией процесса является α -дециклизация оксирана. Распределение изомеров определяется, по-видимому, соотношением образующихся интермедиатов. Предложен трехстадийный механизм реакции, включающий стадию внедрения гетерокумулена и внутримолекулярную циклизацию образующихся карбаматов тетрафенилстибония:



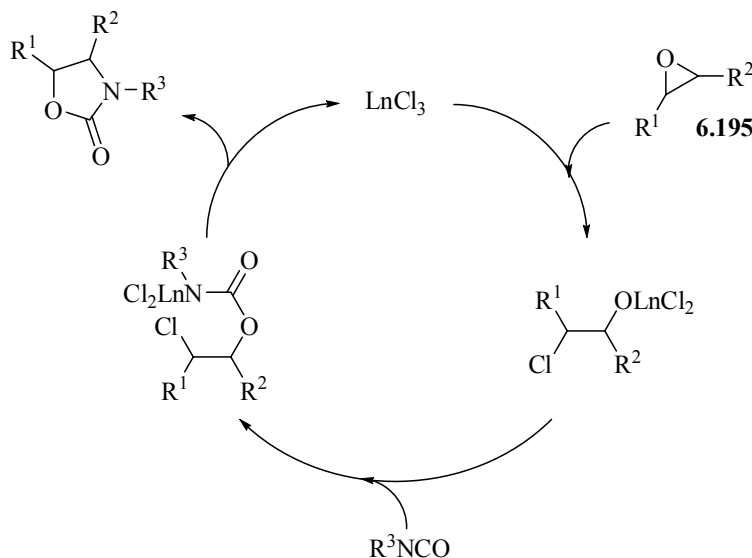
Однако использование упомянутых катализаторов оказалось недостаточным в реакциях с арилизоцианатами менее реакционноспособных дизамещенных оксиранов, в том числе эпоксициклогексана и эпоксициклопентана. Реакция была успешно проведена при использовании в качестве катализатора комбинации тетрафенилстибониййодида и триметилоловогойодида, получены продукты (**6.194**, $R = C_6H_5, 4-ClC_6H_4, 4-MeC_6H_4, \text{изо-C}_3H_7$) [229]. Известно, что каждый из катализаторов в отдельности не обеспечивает даже 20 % выхода, а добавление в качестве второго компонента йодидов олова, цинка, алюминия, меди – 50 % выхода оксазолидинонов. Активность второго компонента катализатора падает в ряду: $Bu_3SnI \gg Bu_2SnI_2 \gg SnI_2, ZnI_2 > AlI_3$.



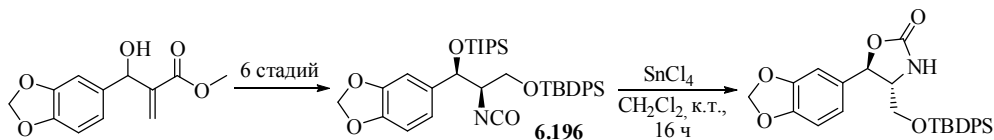
Позднее в качестве катализаторов взаимодействия монозамещенных эпоксидов с изоцианатами успешно применены галогениды лантаноидов (эрбия, иттербия, иттрия), однако в этих условиях эпоксициклогексан реагирует с выходом 32 %, а продолжительность реакции этого эпоксида достигает 48 ч (в случае эпихлоргидрина соответственно 93 % и 3 ч) [231]. В [224] изучен катализ реакций эпоксидов (**6.195**) трихлоридом лантана.



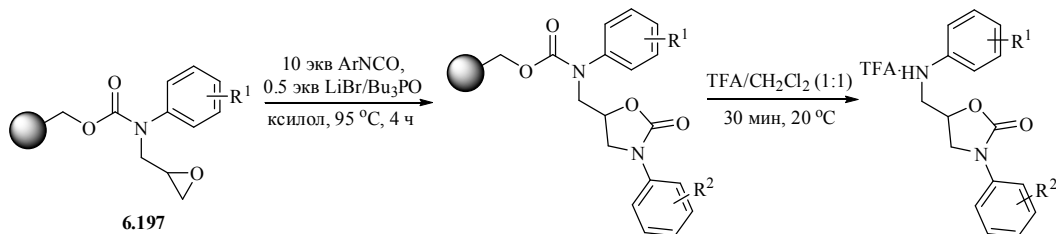
Каталитический цикл реакции представлен схемой:



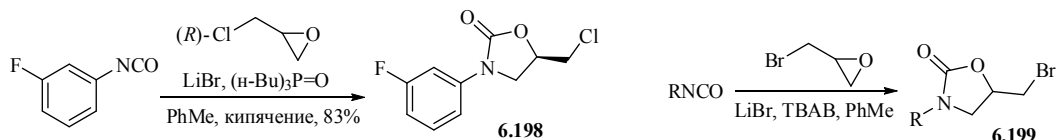
Известен случай внутримолекулярной трансформации в оксазолидинон изоцианата (**6.196**) [232].



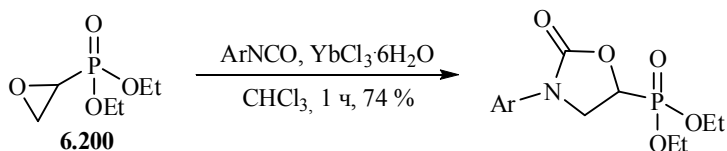
Недавно описан синтез оксазолидинонов действием арилизоцианатов на полимерно связанные эпоксиды (**6.197**, R = H, F, CF₃, OMe и др.) [233].



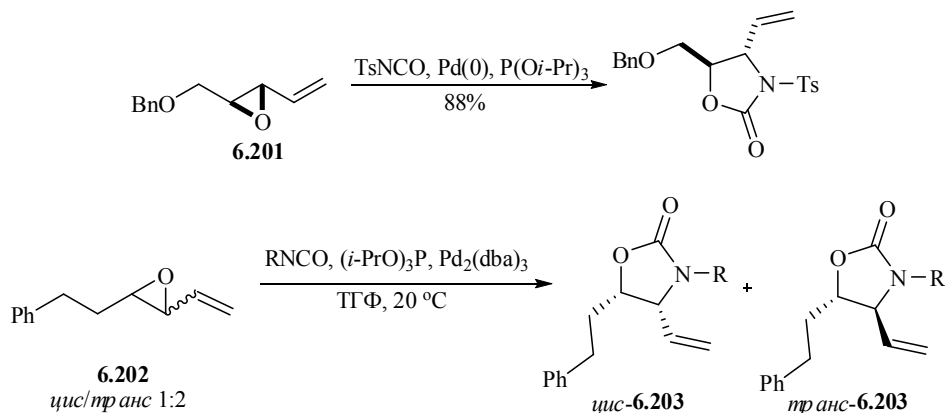
В ряде случаев в качестве субстратов выступают галометилоксираны [216; 234], превращающиеся в оксазолидиноны (**6.198**, **6.199**, R = Ph, *p*-Tol, 4-CH₃COC₆H₄).



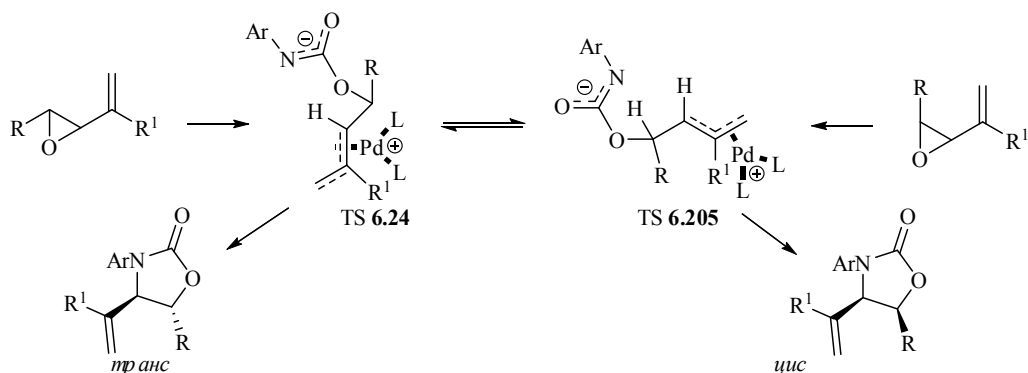
В [235] описано каталитическое превращение эпоксифосфонита (**6.200**).



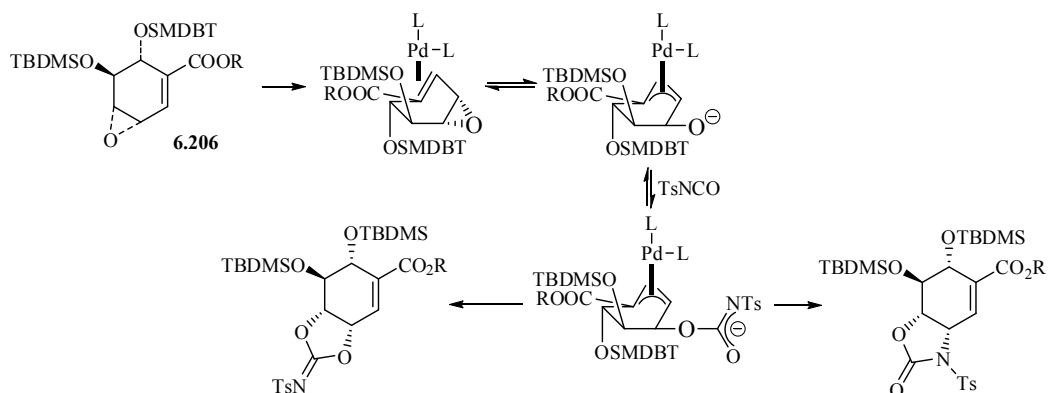
Известно, что реакции винилэпоксидов (**6.201**, **6.202**) с изоцианатами ускоряют палладиевыми катализаторами [17; 21; 236].



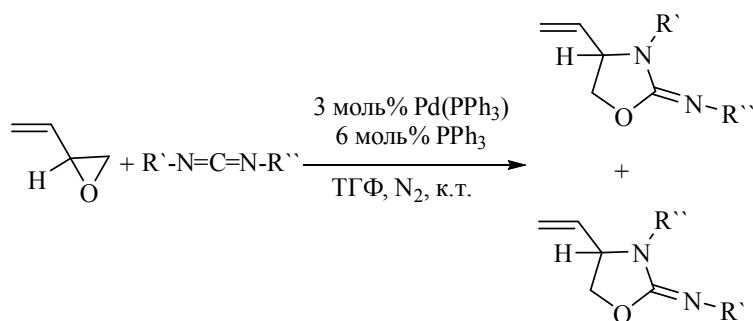
Независимо от соотношения изомеров в эпоксиде (**6.202**) образуется преимущественно *цис*-оксазолидин-2-он (**6.203**) (исключение – взаимодействие с TsNCO). Эти данные позволяют предположить следующий механизм реакции, включающий установление равновесия между переходными состояниями TS (**6.204**, **6.205**), зависящего от стерических эффектов заместителей R и R¹:



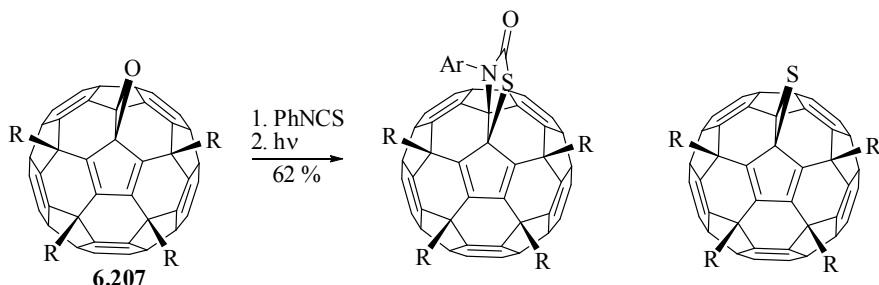
Создавая новую стратегию ингибиторов гликозидазы, Трост и сотр. исследовали катализируемое палладием взаимодействие эпоксида (**6.206**, R = Me, Et) с тозилизоцианатом [237; 238].



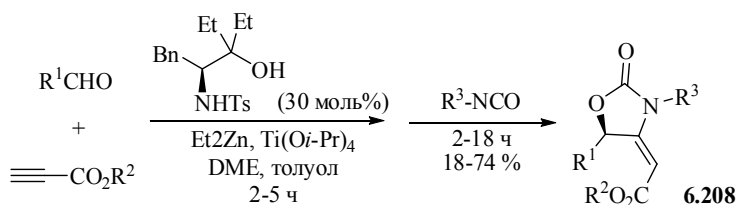
В работе [239] 1,3-оксазолидин-2-имины синтезированы в реакциях циклоприсоединения винилоксиранов с несимметричными карбодиимидами, катализированных палладиевыми комплексами.



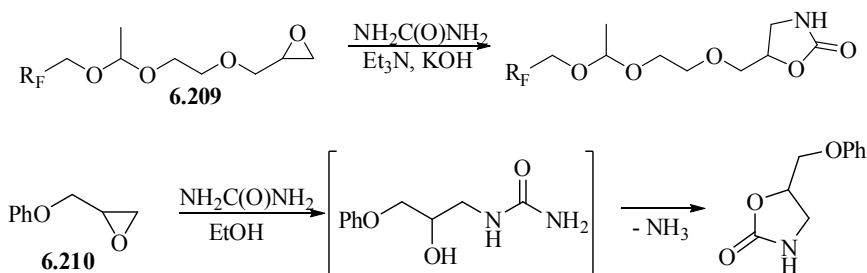
В 2008 г. описано превращение эпоксидного производного фуллерена (**6.207**, заместители – OOt-Bu) действием фенилизотиоцианата в тиазолидин-2-он и тиран [240]. В работе представлены механизмы проведенных реакций.



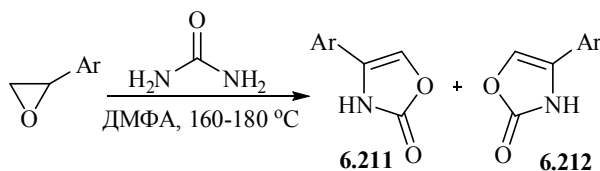
Недавно разработаны *one-pot* трёхкомпонентные системы для синтеза хиральных 4-алкилиден-2-оксазолидинонов (**6.208**, $R^1 = \text{Et, Ph}$, $R^2 = \text{Me, Et, } t\text{-Bu}$, $R^3 = \text{Ph, Et, Ts}$) изоцианатов и вицинальных аминокислот [241].



Кроме изоцианатов в синтезе оксазолидин-2-онов из эпоксидов в качестве карбонилирующих реагентов используют мочевины [242; 244]. В превращениях эпоксидов (**6.209**, **6.210**) в качестве внешнего донора карбонильных групп выступала мочевины [242–244].

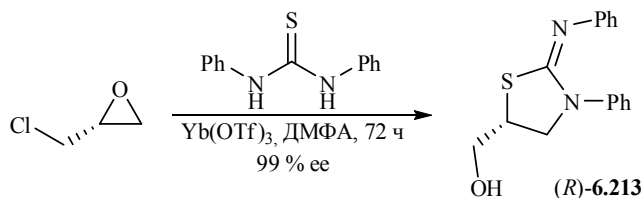


Интересные превращения претерпевают арилоксираны при нагревании с мочевиной без растворителя или в ДМФА [242]. По мнению авторов, наблюдается кинетический контроль реакций; электронодонорные заместители в *орто*- и *пара*-положениях фенильного кольца способствуют преимущественному замыканию 5-арилоксазолинонов-2 (**6.211**), а электроноакцепторные – образованию изомерных продуктов (**6.212**).



Известны примеры трансформации эпоксидов в другие циклические системы. Трифлат иттербия пригоден для *one-pot* синтеза 1,3-тиазолидин-2-иминов из эпи-

хлоргидрина и тиомочевин. Использование трифлатов лантана, иттербия, хлорида алюминия сопровождается снижением выходов продуктов реакций. Успешно проведено получение энантиомерно однородного соединения (*R*)-**6.213** [245].

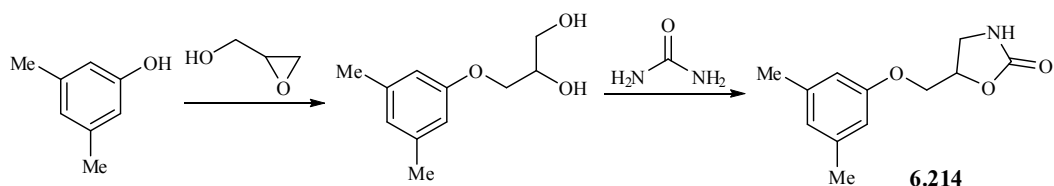


Взаимодействием эпоксидов, серы и монооксида углерода получены 1,3-оксатиолан-2-оны [246]. Тризамещенные иминотиазолидины получены также в реакциях эпоксидов с тиосемикарбазидами [247]. Оксазолидин-2-тионы получают взаимодействием эпоксидов с сероуглеродом [248], а также 4-фторфенилизотиоцианатом [249].

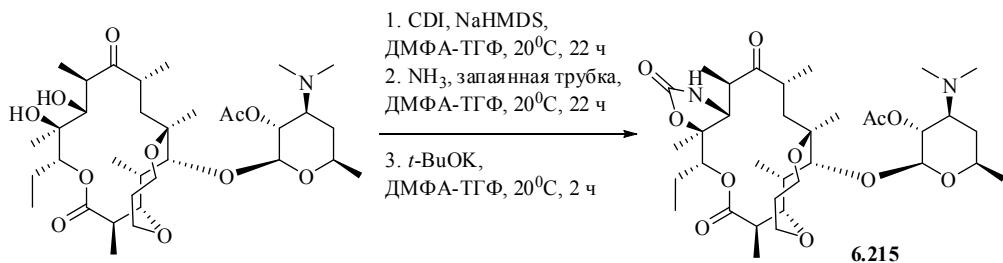
6.4. ДРУГИЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА С УЧАСТИЕМ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

Наряду с аминспиртами и эпоксидными соединениями для получения оксазолидинонов используют другие кислородсодержащие субстраты, в частности спирты и диолы, диоксоланы, карбонильные соединения, амиды карбоновых кислот и другие. Из приведенных далее схем следует возможность широкого варьирования атакующих реагентов [250; 251; 252].

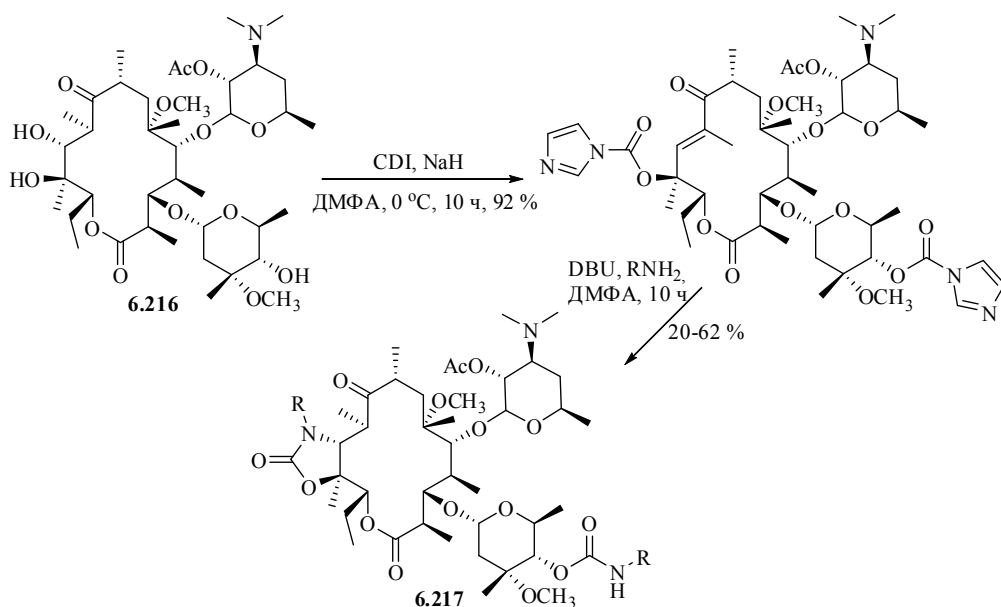
Наиболее перспективными из родственных эпоксидам соединений представляются вицинальные диолы. Ниже приведена схема синтеза миорелаксанта метаксалона (**6.214**), в которой роль карбонилирующего реагента выполнил карбамид [252]:



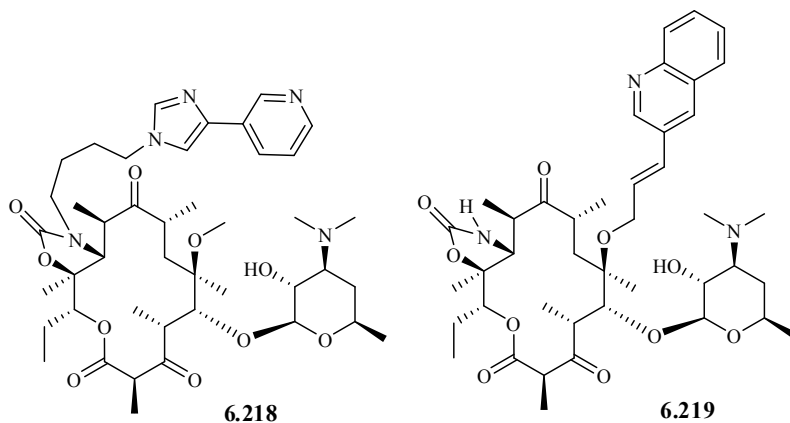
В синтезе оксазолидинона (**6.215**) [250] эту роль успешно сыграл карбонилдиимидазол (CDI).



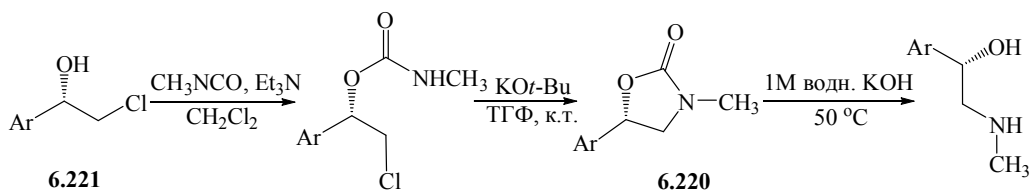
Взаимодействие другого макролида (**6.216**) с CDI [251] проводили в две стадии, оно завершилось синтезом соединения (**6.217**).

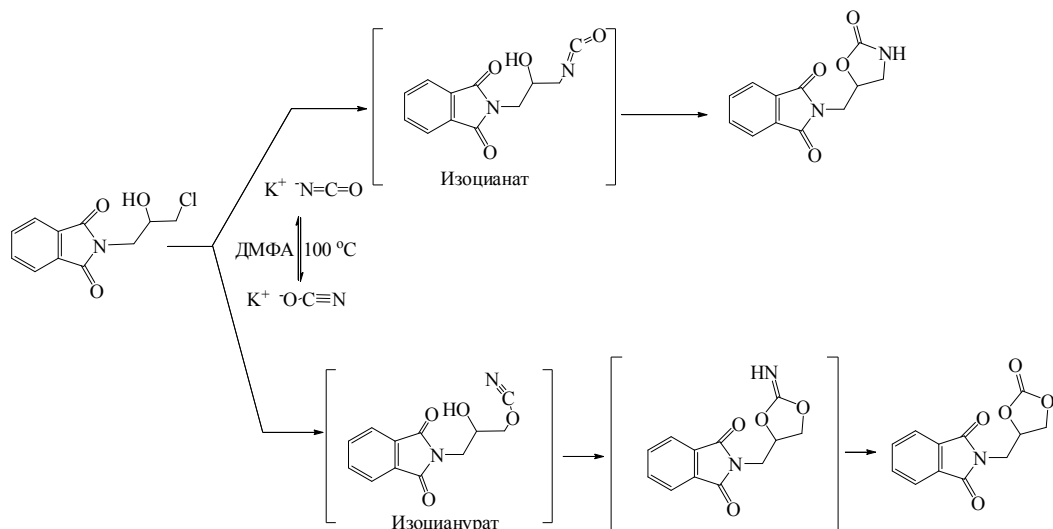


К числу антибиотиков класса макролидов относятся телитромицин (**6.218**) и цетромицин (**6.219**) [253].

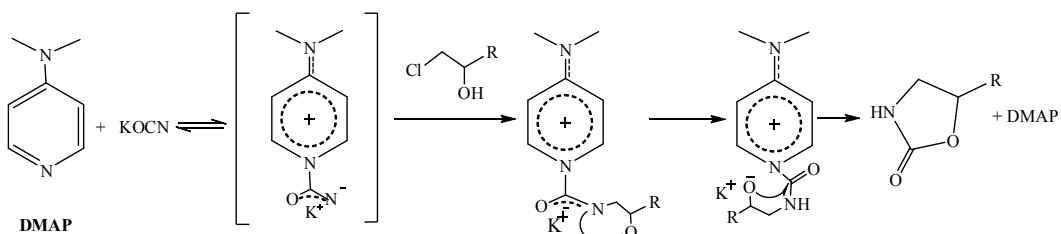
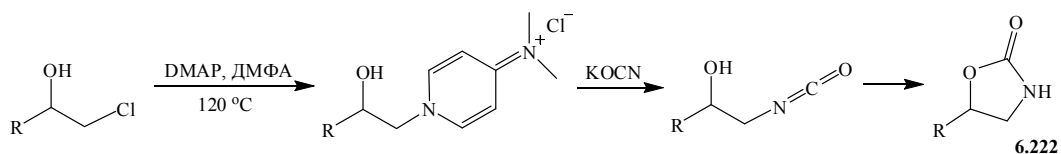


Наряду с вицинальными диолами для подобных синтезов используют галогенгидрины [254]. Соединения (**6.220**), включающие 3-пиридил-, 2-фурил- и 2-бензофурилиловые фрагменты, получены на основе галогенгидринов (**6.221**).

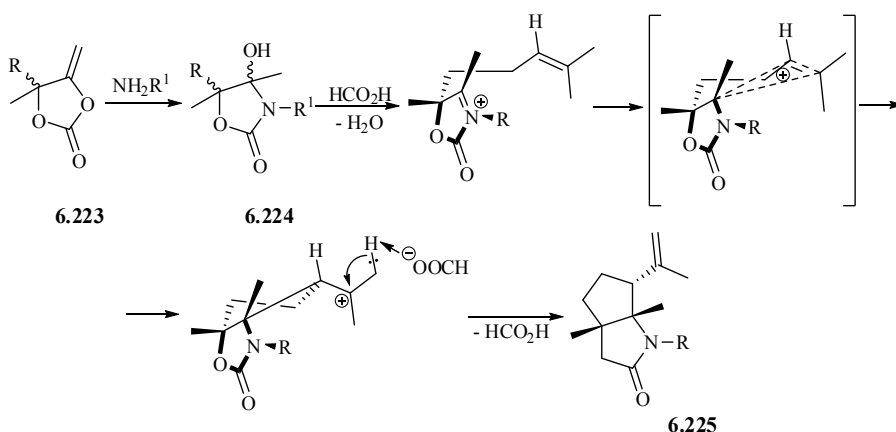




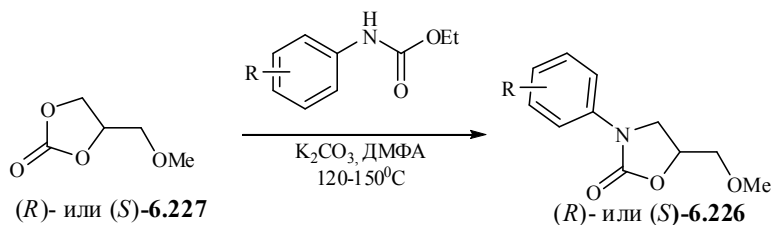
В [254] выявлена решающая роль оснований для избирательного получения 2-оксазолидинона (**6.222**, R = фталимид) и предложен механизм реакции.



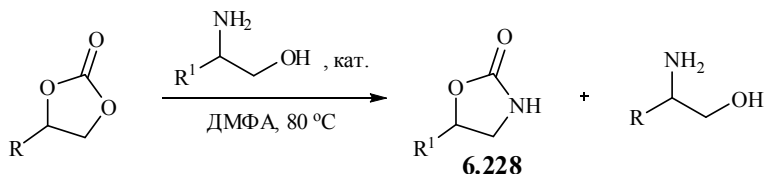
Разработаны пути синтеза замещенных оксазолидин-2-онов на основе диоксоланов и циклических карбонатов [255–259], являющихся доступными производными диолов [260; 261]. Один из них включает аминолит диоксолана (**6.223**), R = Me₂C=CHCH₂CH₂) с последующим превращением *N,O*-гетероцикла (**6.224**) в 1-окса-3-азапентален-2-оны (**6.225**) по реакции внутримолекулярного амидоалкилирования.



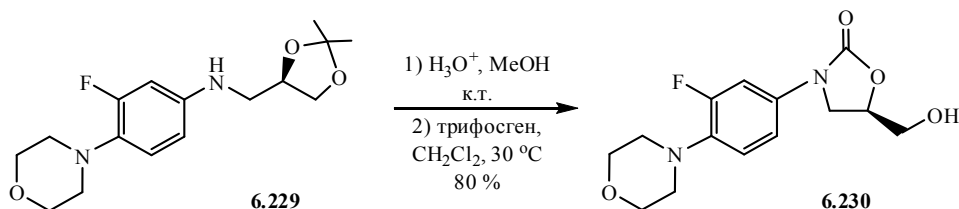
В [257] в качестве ключевого интермедиата в синтезе 3-арил-2-оксазолидинонов (**6.226**) использованы оптически активные формы диоксолана (**6.227**).



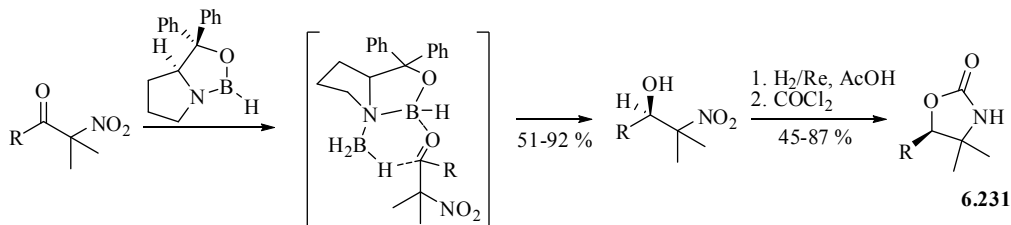
В патенте [262] описано взаимодействие 1,3-диоксолан-2-онов с мочевиной или карбаматами в ДМФА или ДМСО при 140 °С. В [258] изучено получение 2-оксазолидинонов (**6.228**) и 2-имидазолидинонов путем трансэтерификации этиленкарбонатов различными β-аминоалкоголями или 1,2-диаминами, при этом лучшим катализатором оказался оксид магния, а лучшим растворителем ДМФА. Наряду с аминоалкоголями в реакциях с циклическими карбонатами участвуют амины [263–265] и гидразин [266].



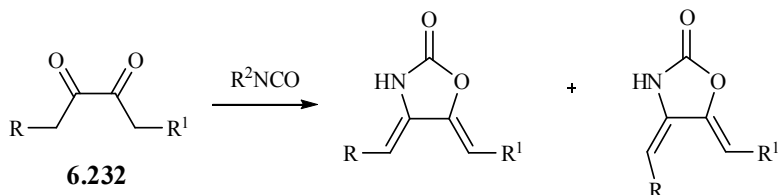
В качестве базового субстрата успешно использован ацетонид (**6.229**), превращенный в продукт гетероциклизации (**6.230**) [267].



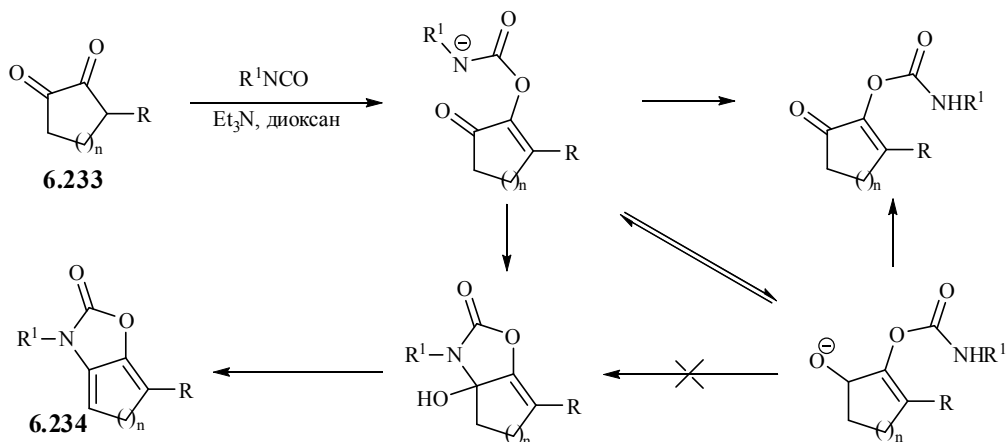
В 2003 г. предложен нетривиальный путь синтеза 4,4,5-тризамещенных оксазолидинонов на основе α-нитрокетонов [268]. На первом этапе осуществлено хемоселективное восстановление карбонильной группы до гидроксильной избытком $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ в присутствии хирального оксаборолидинового катализатора. Восстановление нитрогруппы сопровождается образованием оксазолидинона (**6.231**, R = Et, PhCH_2CH_2 , 2-фурил, 2-тиенил).



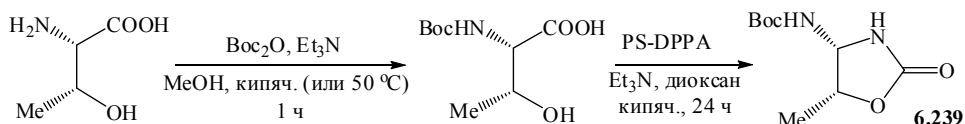
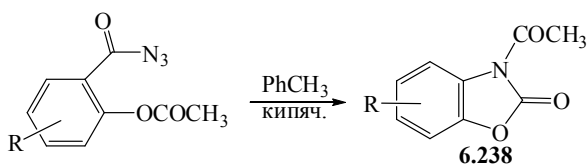
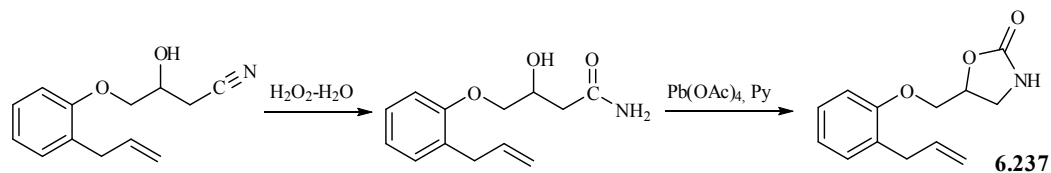
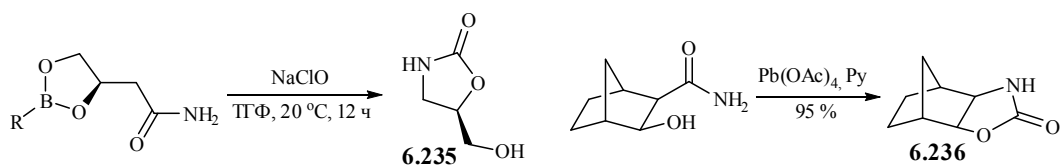
При получении неопределенных 2-оксазолидинонов успешно проявили себя дикарбонильные соединения (**6.232**, R, R' = H, Me) [269–271].



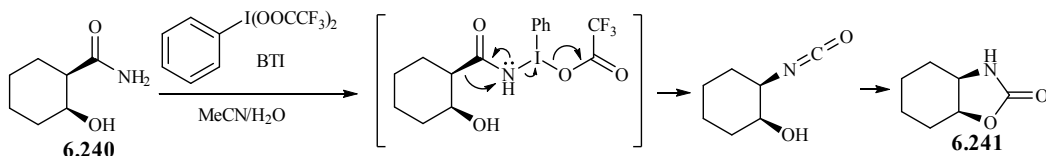
В реакции введены циклические аналоги (**6.233**) и получены бициклические оксазолидиноны (**6.234**, $n = 1, 2$).



Удачными базовыми объектами для конструирования оксазолидин-2-онов признаны замещенные амиды и карбонилазиды кислот [17; 272–275], которые претерпевают превращения, подобные перегруппировке Гофмана, приводящие к соединениям (**6.235**, $R = \text{Ph, Alk}$, **6.236**, **6.237**), а также (**6.238**, **6.239**).

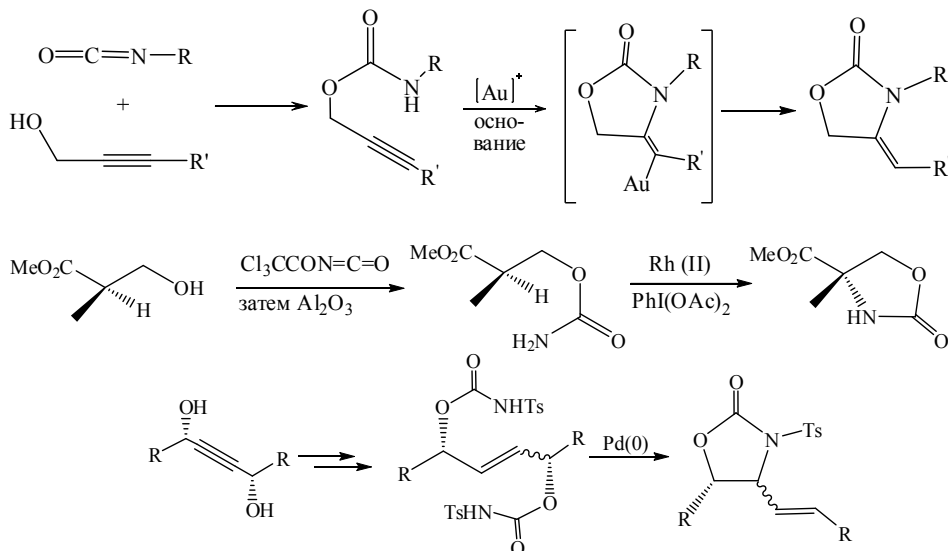
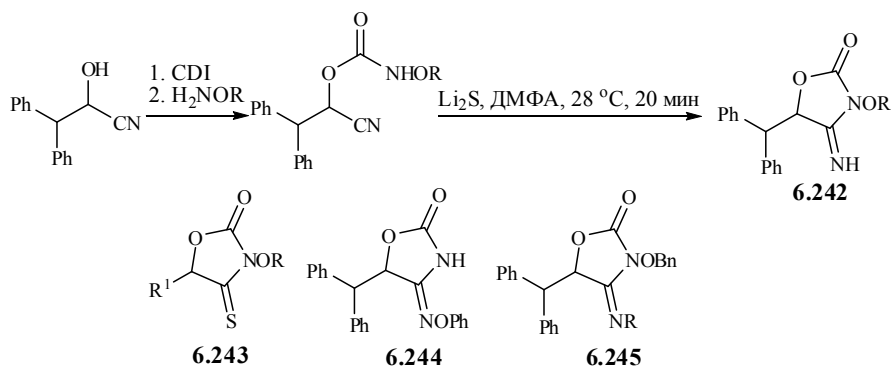


Перегруппировка β -гидроксиамида (**6.240**) протекает через интермедиат в изоцианат и далее в карбамат (**6.241**). Мягкие условия, использование бис(трифторацетокси)иодбензола (BTI) приводят к высокому выходу продукта реакции [276].

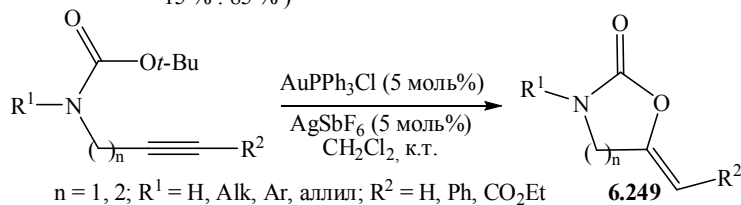
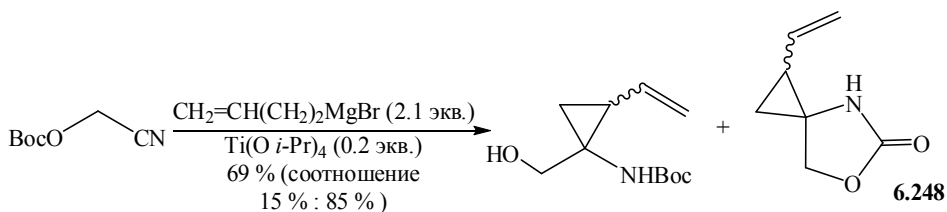
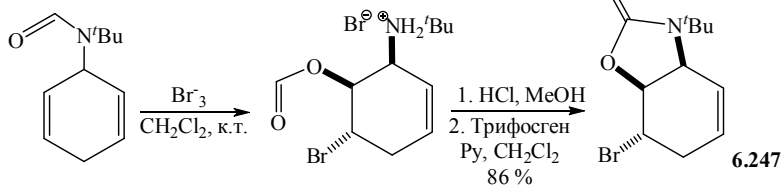
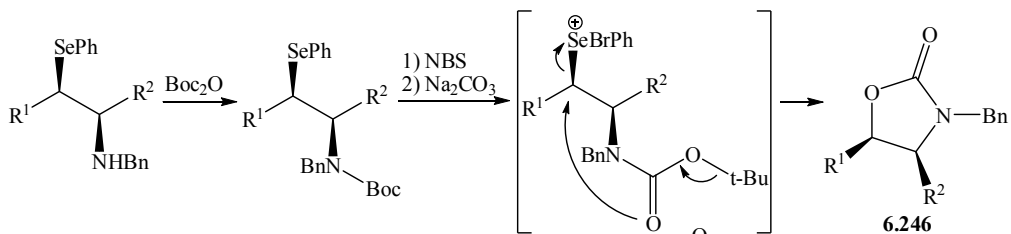


Использование алкоколей связано с первоначальным превращением гидроксильной группы субстрата в карбамат, способный к последующей гетероциклизации [42; 277–283]. Известны обзорные работы, посвященные трансформации в карбонаты неперелых соединений [284; 285].

В [42] показана возможность синтеза функционализированных 4-иминооксазолидин-2-онов (**6.242**) и их превращения по иминогруппе с образованием соединений (**6.243–6.245**), среди которых часто образуются карбаматы [286; 287].

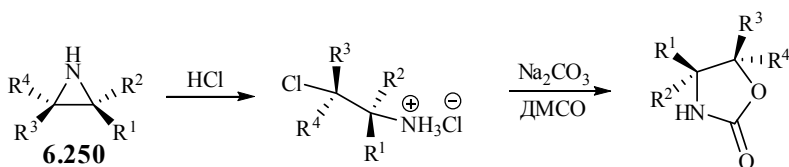


К числу изученных относятся также способы получения оксазолидин-2-онов (**6.246**) [288; 289], (**6.247**) [290], (**6.248**) [291], (**6.249**) [292].

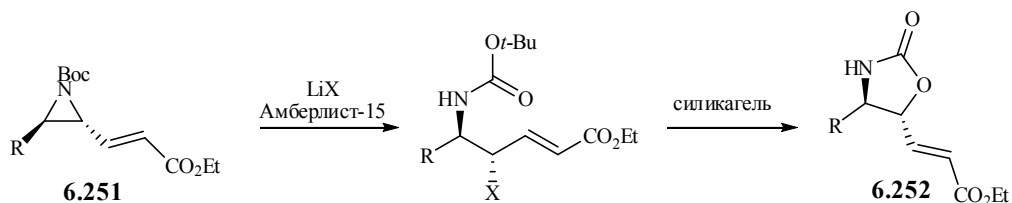


6.5. РАСШИРЕНИЕ АЗИРИДИНОВЫХ СИСТЕМ

По аналогии с эпоксидными соединениями азиридины широко изучаются как субстраты, пригодные для химической фиксации CO₂ [20]. Этот метод приобретает дополнительную привлекательность в связи с разработкой синтеза азиридинов из аминоалкоголей (реакции Венкера) [17; 22; 293]. Как и в химии эпоксидных соединений, оксазолидиноны синтезируют из азиридинов в основном в двухстадийных процессах [20; 294; 295]. В частности, была предложена методика, включающая превращение азиридинов (**6.250**, R = алкил, арил) в хлорамины и последующую их конденсацию с карбонатом натрия [294].

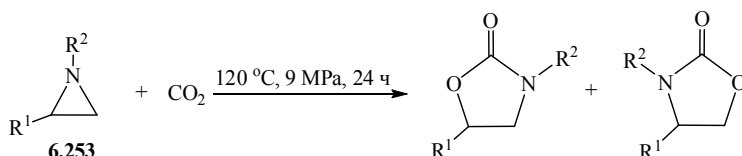


Показано, что алкенилазиридины (**6.251**) региоселективно превращены в аминогалогениды, последние циклизуются в результате S_N2-атаки с образованием оксазолидинонов (**6.252**) [295].

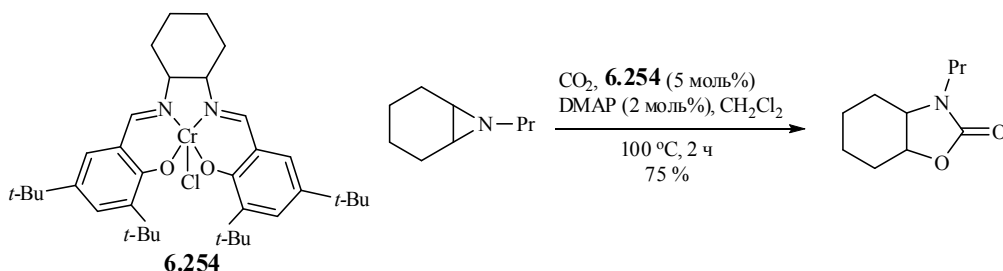


Тем не менее, разработка более эффективных методик одностадийных превращений, в том числе взаимодействия азиридинов с диоксидом углерода, сохраняет повышенную актуальность. Основная проблема реакции связана с недостаточной реакционной способностью диоксида углерода, в связи с этим превращения азиридинов нуждаются в катализаторах, повышенном давлении и температуре [17; 296–300].

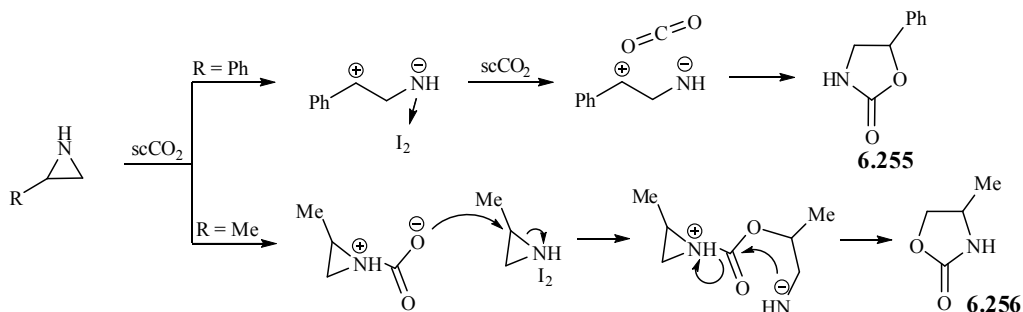
В 2010 г. предложен путь синтеза 5-арил-2-оксазолидинонов в условиях компрессии CO_2 в отсутствие каких-либо катализаторов и органических растворителей. Как правило, $\text{R}^1 = \text{Ar}$, $\text{R}^2 = \text{Alk}$, при двух арильных заместителях метод неэффективен. Высокая региоселективность (отношение 2 : 3 от 97 : 3 до 86 : 14) имеет обратный характер, если R^1 и $\text{R}^2 = \text{Alk}$, Bn). Предложены схемы механизмов для субстратов (6.253, $\text{R} = \text{Ar}$ и Alk) [301].

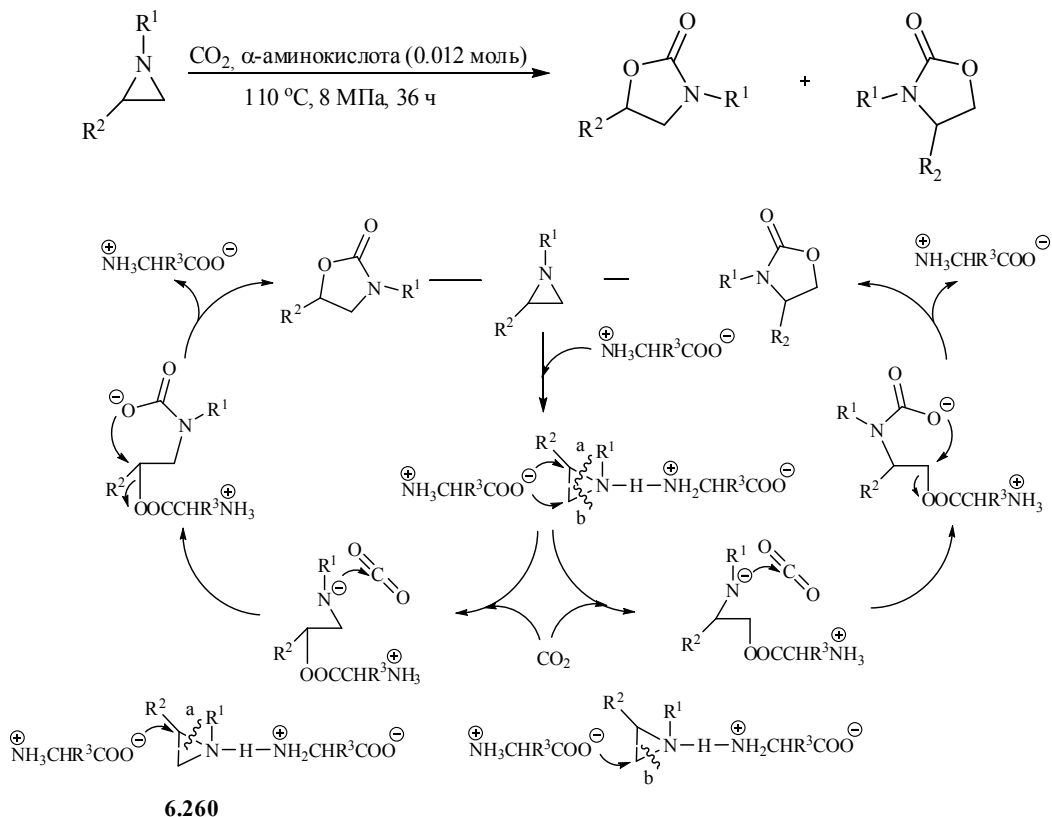


В соответствии с одной из методик внедрение диоксида углерода в азиридиновый цикл происходит при повышенном давлении в присутствии каталитических количеств комплекса (6.254) и диметиламинопиридина (DMAP) [297, 298].

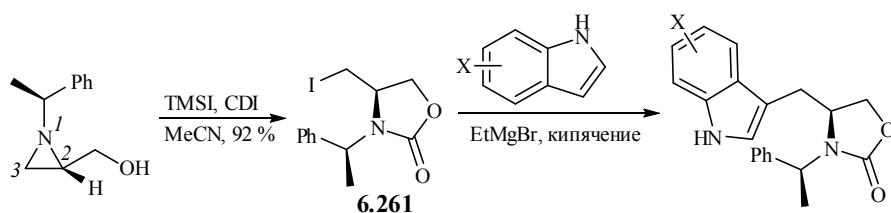


В работе [302] предложено применение в подобных реакциях никелевых комплексов, а в работе [303] описано превращение азиридинов в оксазолидиноны (6.255, 6.256) в присутствии йода. Соединение (6.256) получено также в присутствии тетрабутиламмонийбромиды [296]. В [304] в качестве катализатора успешно испытаны йодид лития и йодид аммония [300].

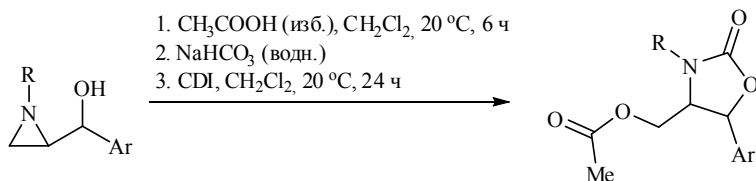




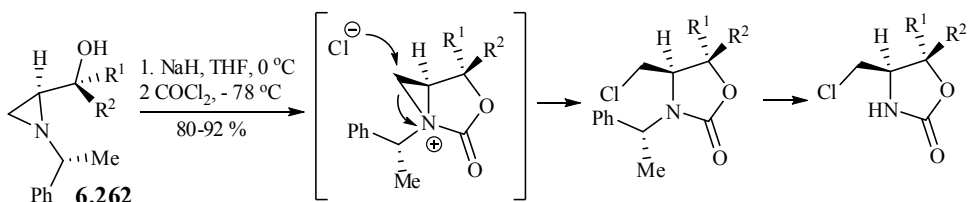
Кроме взаимодействия с диоксидом углерода развиваются и другие схемы трансформации азиридинов, в том числе реакции с карбонилдиимидазолом (CDI) [307; 308]. В [307] предложена схема синтеза и превращения оксазолидин-2-она (**6.261**). Образованию соединения (**6.261**) предшествует региоспецифический разрыв связи C³-N при действии йодтриметилсилана с последующей гетероциклизацией при участии карбонилдиимдазола.



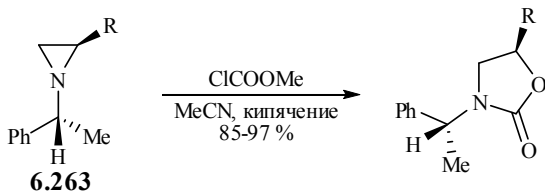
Запатентована иная методика расширения азиридинового цикла с участием 1,1'-карбонилдиимдазола [308]. Вместо CDI можно использовать фосген.



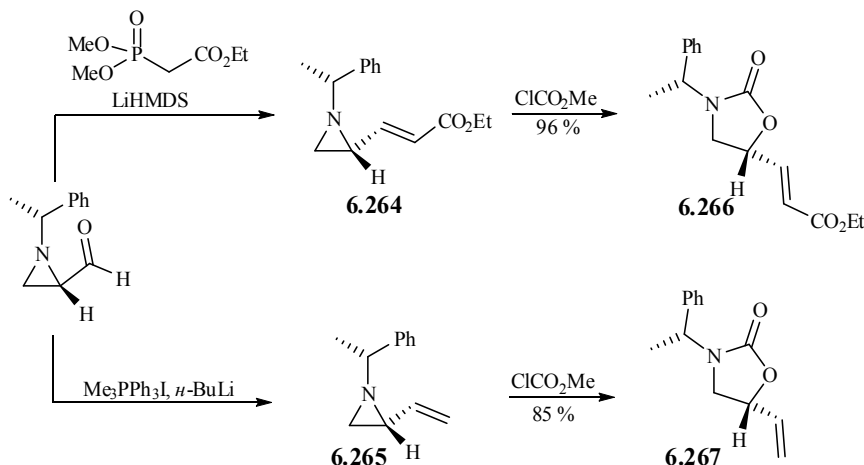
Соединения со структурами, близкими к вышеприведенным (**6.262**, R¹ = H, Me, Ph, винил, R² = H, Me, Ph, *n*-Bu, *t*-Bu), превращены в 2-оксазолидиноны межмолекулярным взаимодействием с фосгеном [309]:



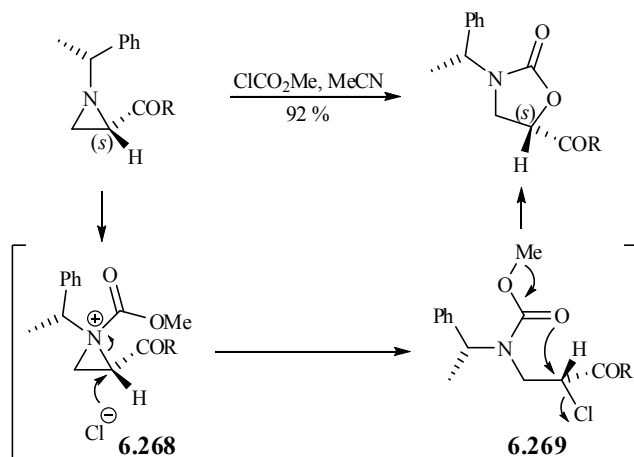
Успешно проведено превращение энантиомерно однородных азиридинов с электроноакцепторными группами (**6.263**, R = COOEt, COOMe, COPr, CH=CHCOOEt) с метилхлорформиатом при кипячении в ацетонитриле [310; 311].



На основе винилазиридинов (**6.264**, **6.265**) оксазолидин-2-оны (**6.266**, **6.267**) получены по следующим схемам [22]:

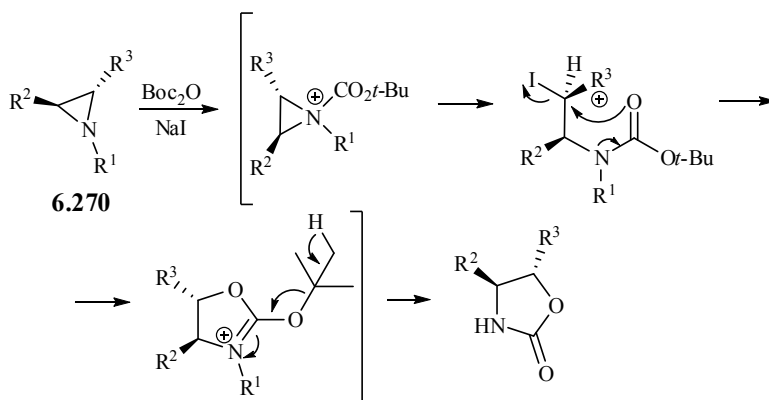


В [22; 310] для подобных реакций предложена схема механизма, включающего образование азиридинового иона (**6.268**, R = OEt, Ph, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 2-OMeC₆H₄), который подвергается строго стереоселективной атаке хлорид-анионом с образованием интермедиата (**6.269**).

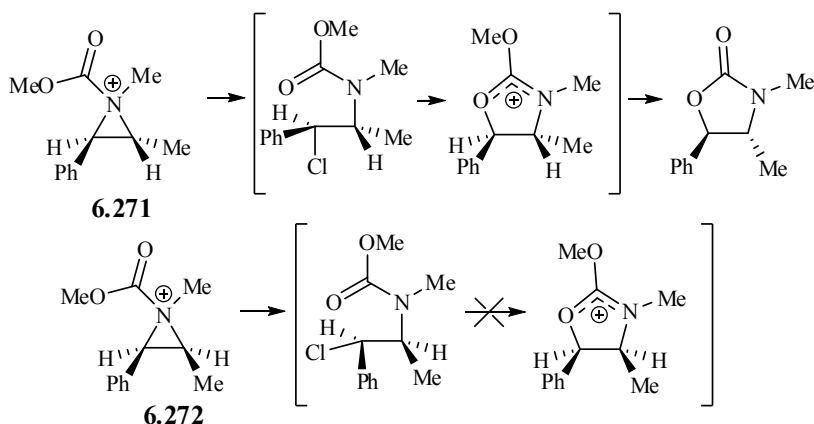


Особый интерес вызывают реакции, в которых расширение цикла происходит с участием структурных фрагментов субстрата, в частности, реакции соединений (**6.270**, $R^1 = \text{Alk, Bn}$, $R^2, R^3 = \text{H, (CH}_2\text{)}_3, \text{(CH}_2\text{)}_4$) с $\text{Boc}_2\text{O/NaI}$ в ацетоне [17; 312].

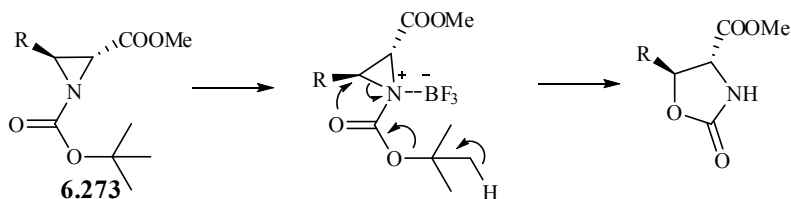
Ниже приведены схемы, свидетельствующие о первоначальном *N*-ацилировании реагентом (Boc_2O) с последующим раскрытием трехчленного цикла йодидом натрия.



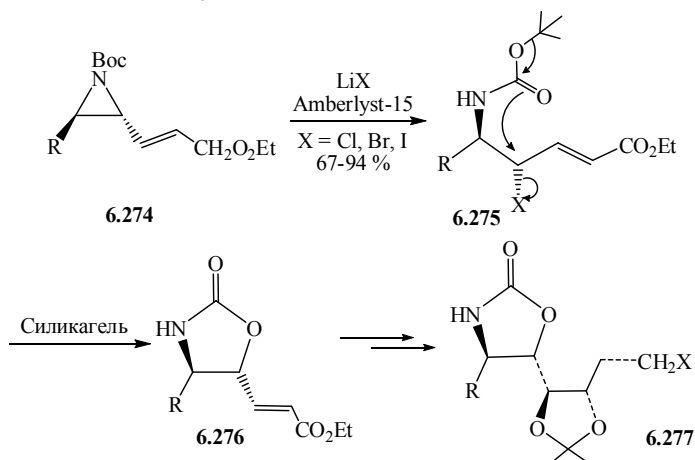
В работах продемонстрировано влияние стереохимического фактора, в частности, *цис*- и *транс*-изомерии в ряду азиридов (**6.271**, **6.272**), на течение реакции [17].



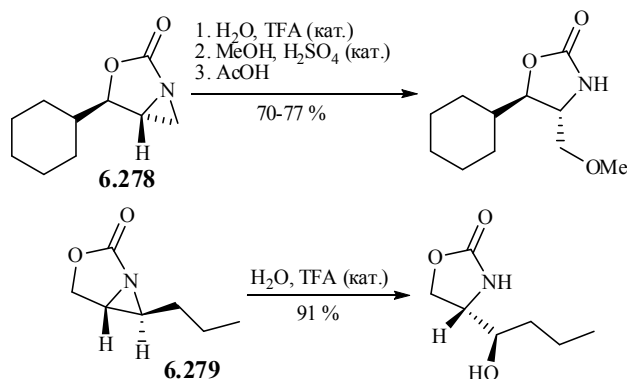
В [313] описан катализ эфиром трехфтористого бора превращений хиральных *N*-*Бос*-азиридинов (**6.273**, $R = \text{Alk, Ar}$). Реакции протекали в полной мере регио- и стереоселективно, приводя к образованию *цис*- и *транс*-оксазолидин-2-онов из *цис*- и *транс*-дизамещенных *N*-*Бос*-азиридинов. Установлено воздействие других кислот Льюиса ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Sn}(\text{OTf})_2$). Наилучший выход (98 %) и стереоселективность получены с солью меди (0.1 экв.) в хлористом метиле. Микроволновое воздействие в присутствии $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ привело к смеси оксазолидинонов, другие катализаторы в этих условиях действуют региохимически более избирательно [314].



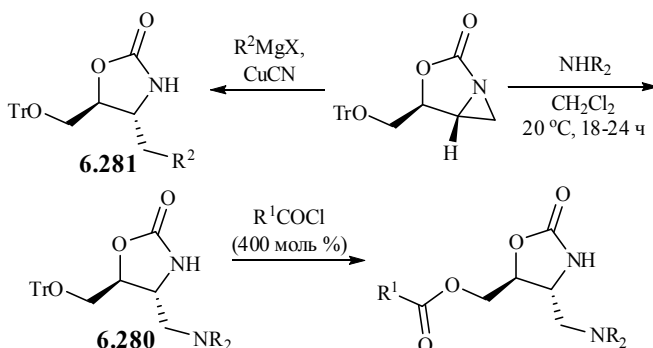
Риги с сотр. исследовали трансформацию N-Бос- алкенилазиридинов (**6.274**, R = Pr, *t*-Bu, Cy) в присутствии амберлиста-15 и обнаружили единственный регио-изомер (**6.275**, X = Br, I), подвергающийся на силикагеле превращению в оксазолидинон (**6.276**) [295]. В [315] описан синтез оптически активных бициклических ди-оксоланов (**6.277**, X = OH, N₃, NH₂).



Бициклические азиридины (**6.278**, **6.279**) реагируют с разнообразными кислородсодержащими нуклеофилами с разрывом одной из связей C-N трехчленного цикла [316].



Установлен факт раскрытия трехчленного цикла в подобных бициклических системах вторичными аминами [317; 318] и реактивами Гриньяра [26; 319]. Биологически активные амины (**6.280**, NR₂ = NMePh, N(CH₂CH₂)NPh, NMeCH₂CH₂Ph, N(CH₂CH₂)₂O) и алкил-, арил-, винилзамещенные оксазолидиноны (**6.281**) получены в соответствии со схемами:

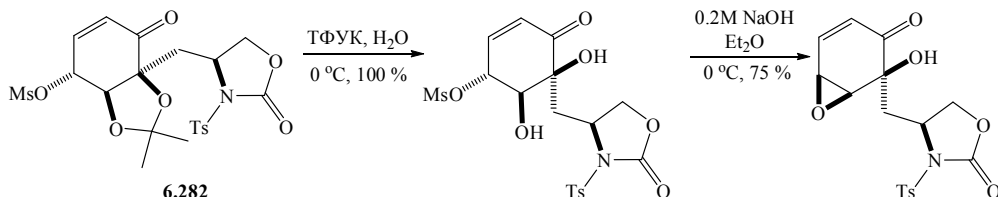


6.6. ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ОКСАЗОЛИДИН-2-ОНОВ

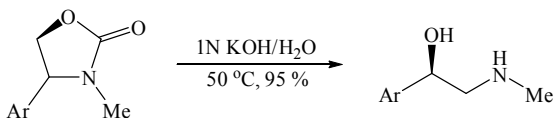
Оксазолидин-2-оны, являясь защитной группой для аминокислотного фрагмента, представляют собой интересную модель для разнообразных химических превращений [16; 31; 45; 320]. В недавнем обзоре [17] проведен анализ основных реакций оксазолидин-2-онов. Кроме многочисленных работ по гидролизу, известны исследования по восстановлению, окислению, аминолитису, алкилированию и ацилированию оксазолидин-2-онов. Особый интерес представляет трансформация этих соединений в другие гетероциклические системы, которая наиболее легко осуществляется в ряду N-ацильных производных оксазолидин-2-онов.

6.6.1. Реакции гидролиза

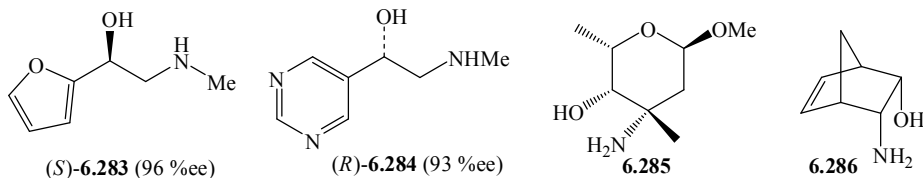
Соединения этой группы являются циклическими уретанами и достаточно устойчивы по отношению к кислотному и щелочному гидролизу. (S)-Хлорметил-оксазолидин-2-он не изменяется при действии воды при температуре 150 °C [45]. Оксазолидин-2-он (**6.282**) устойчив под действием трифторуксусной кислоты и растворов щелочи, в условиях хемоселективных трансформаций других фрагментов молекулы [69].



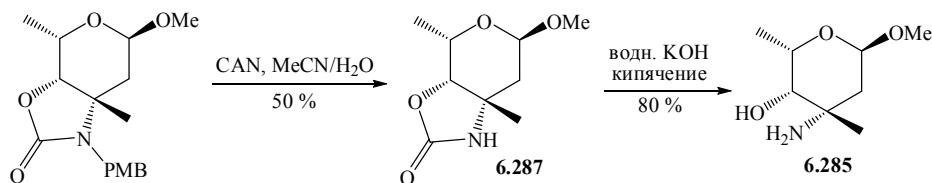
Гидролиз проводят обычно в достаточно жестких условиях при действии гидроксида калия [146].



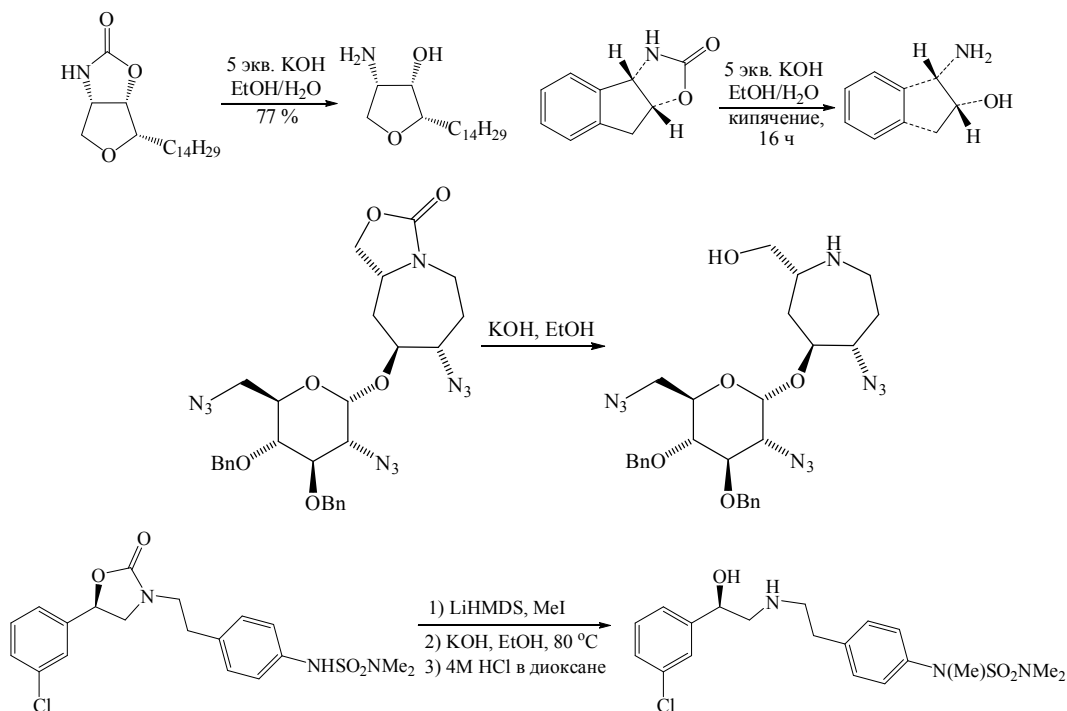
Аналогично получены энантиомерно однородные аминокислоты (**6.283**, **6.284**) [146], (**6.285**) [321], а также бициклический аминокислот (**6.286**) [322].



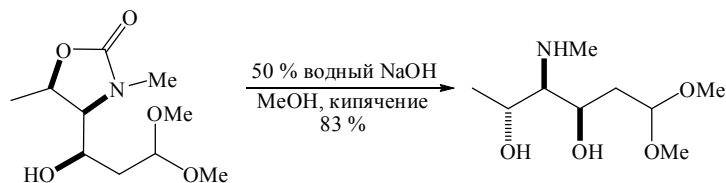
Гидролиз оксазолидинона (**6.287**) представляет этап синтеза антибиотика ванкомицина [321].



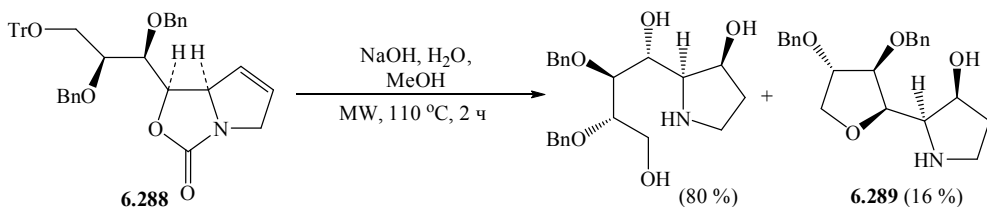
Гидролиз в водно-спиртовых или спиртовых растворах едкого кали описан в [28; 40; 148; 323].



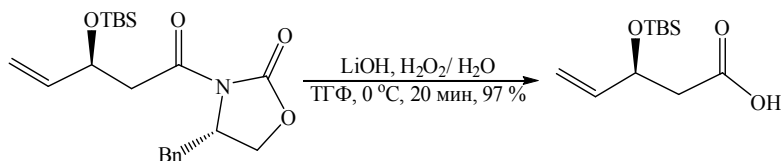
В последнем случае гидролиз не затрагивает сульфонамидного фрагмента [148]. Гидроокись натрия использовали в работах [196; 273; 320; 324], в ряде случаев смесь реагентов кипятили в гликоле.

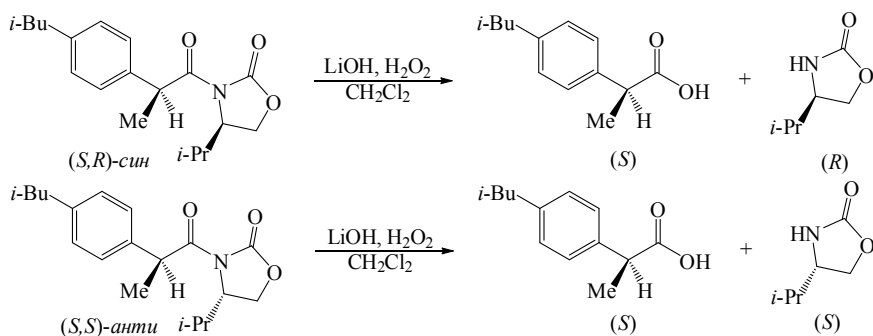


Гидролиз соединения (**6.288**) в условиях микроволнового облучения сопровождается трансформацией двух реакционных центров (фрагмента уретана и двойной связи), а затем и частичной гетероциклизацией с образованием бициклического соединения (**6.289**) [320].

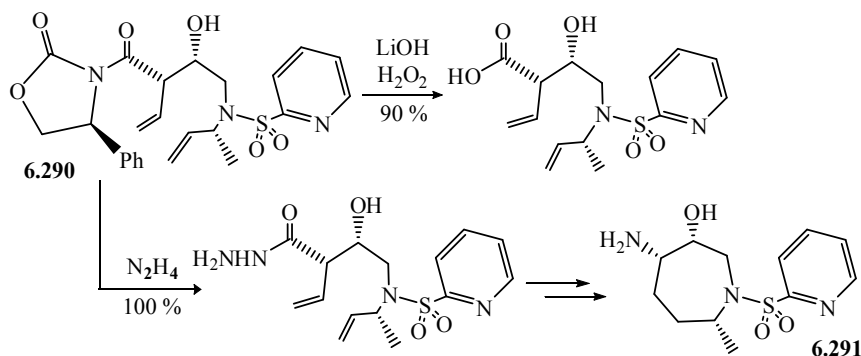


В отсутствие микроволн проходит обычная реакция гидролиза [325]. Превращение осуществляли действием гидроксида лития [90; 186; 326–329].

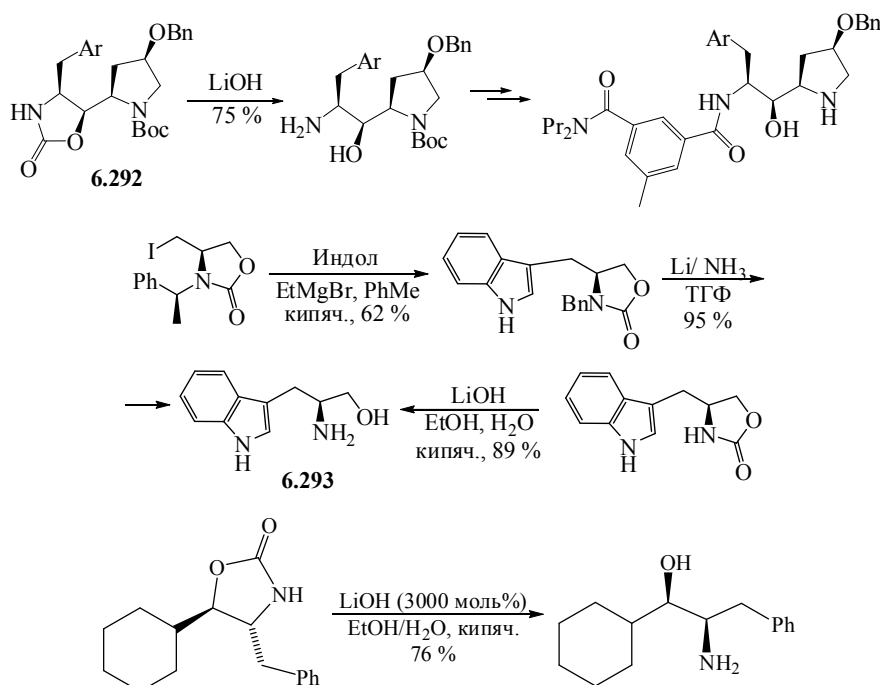


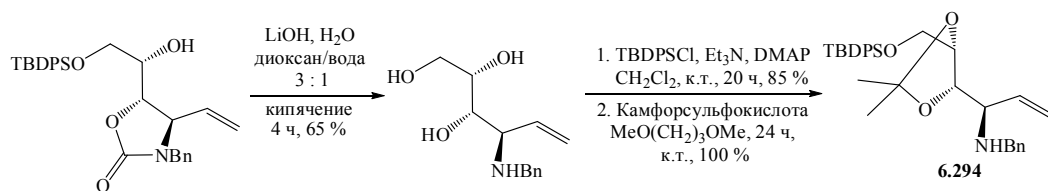


В [330] изучен гидролиз соединения (**6.290**), а также взаимодействие с гидразином, приводящим к аминокислоте (**6.291**).

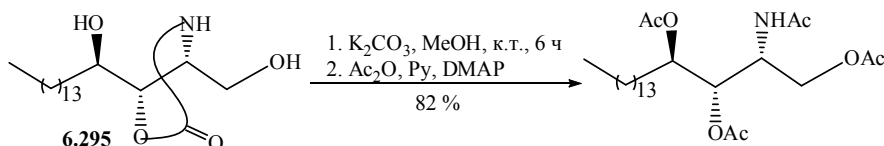


Гидролиз соединения (**6.292**) является этапом синтеза сильных ингибиторов аспартилпротеазы (BACE-1) [331] и энантиомерно чистого (*L*)-триптофана (**6.293**) [307]. Показательно, что замыкание нового цикла соединения (**6.294**) происходит уже без участия атома азота [186].

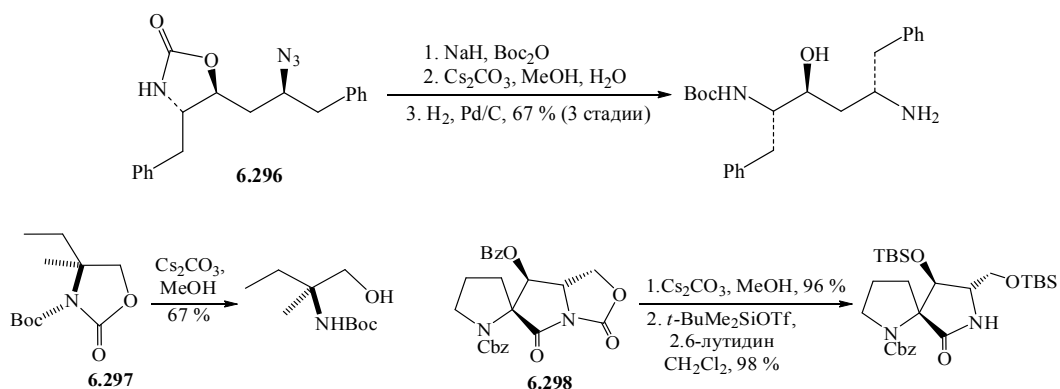




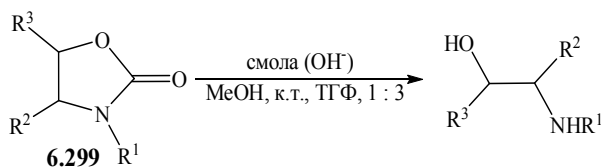
В [332] приведены данные о гидролизующем действии карбоната калия на оксазолидин-2-он (**6.295**).



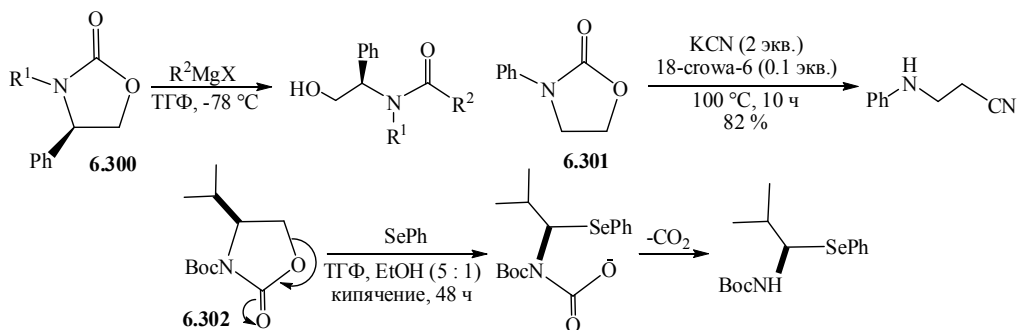
Известны случаи проведения гидролиза соединений (**6.296**, **6.297**, **6.298**) действием соединений цезия [101; 321; 333–335].



Бергмейер и Кац [327] проводили синтез аминспиртов из оксазолидинонов с помощью смолы Dowex и N-(2-аминоэтил)-аминометилполистирола, обе методики привели к гидролизу субстрата (**6.299**, $R^1 = \text{H}, n\text{-Bu}, \text{Bn}, \text{PhCH}(\text{CH}_3)$ и др., $R^2 = \text{H}, \text{Me}, i\text{-Pr}, \text{Bn}$, $R^3 = \text{H}, \text{Ph}, \text{Me}, \text{HOCH}_2$ и др.) с выходом 93–99 %. Показано, что течению реакции не препятствуют объемные и противоположные по электронному характеру (NO_2 , OMe) в структуре гетероцикла [327].

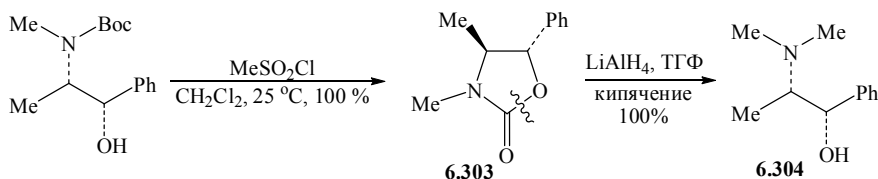


В работе [328] разработаны методики гидролиза N-ацилоксазолидинонов с участием азид натрия в спиртовой среде. По схеме, подобной гидролизу, протекает взаимодействие оксазолидин-2-онов (**6.300**, $R^1 = \text{Me}$, аллил, $R^2 = \text{Me}, \text{Bn}$; **6.301**, **6.302**) с металлорганическими соединениями [336], цианид-ионом [337], селенсодержащими нуклеофилами [338]:

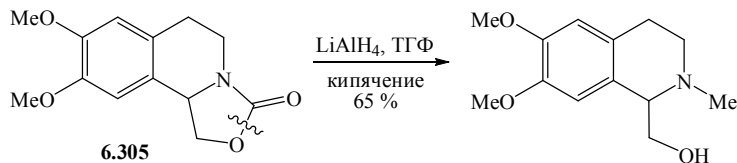


6.6.2. Методы восстановления и окисления

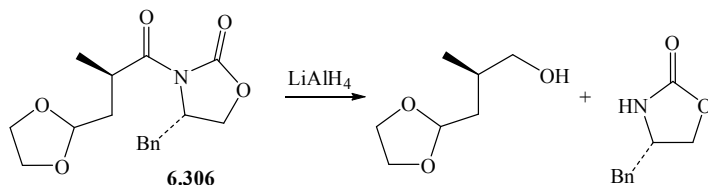
Для восстановления оксазолидинонов использовали комплексные гидриды металлов – алюмогидрид лития [29; 101; 339], $LiBH_4$ [340], $NaBH_4$ [341, 342]. Даже незначительное количество выполненных работ позволяет заметить важные особенности реакций. Действительно, действие наиболее эффективного восстановителя ($LiAlH_4$) на соединение (**6.303**) включает разрыв связи $C(O)-O$ и образование аминспирта (**6.304**) [101; 343]. Эта реакция представляет собой составную часть трансформации N-Вос-эфедрина в N-метилпсевдоэфедрин:



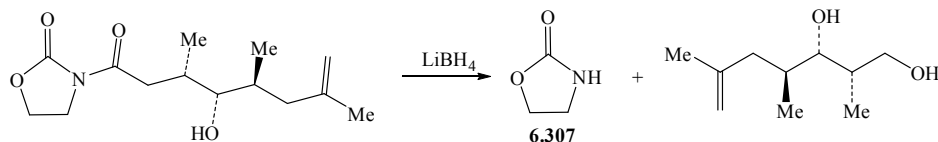
Аналогично протекает восстановление трициклического оксазолидинона (**6.305**) [29; 339].



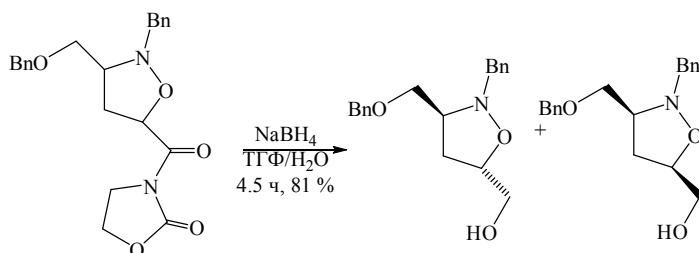
Взаимодействие с N-ацильными производными оксазолидин-2-он (**6.306**) завершается отрывом гетероциклического фрагмента и восстановлением карбонильной группы [32; 344].



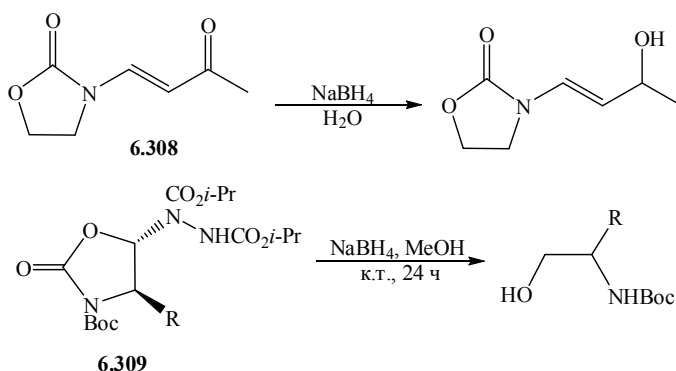
В ряде случаев авторам удалось идентифицировать гетероциклический фрагмент (**6.307**) и при использовании борогидрида лития [32; 340; 345].



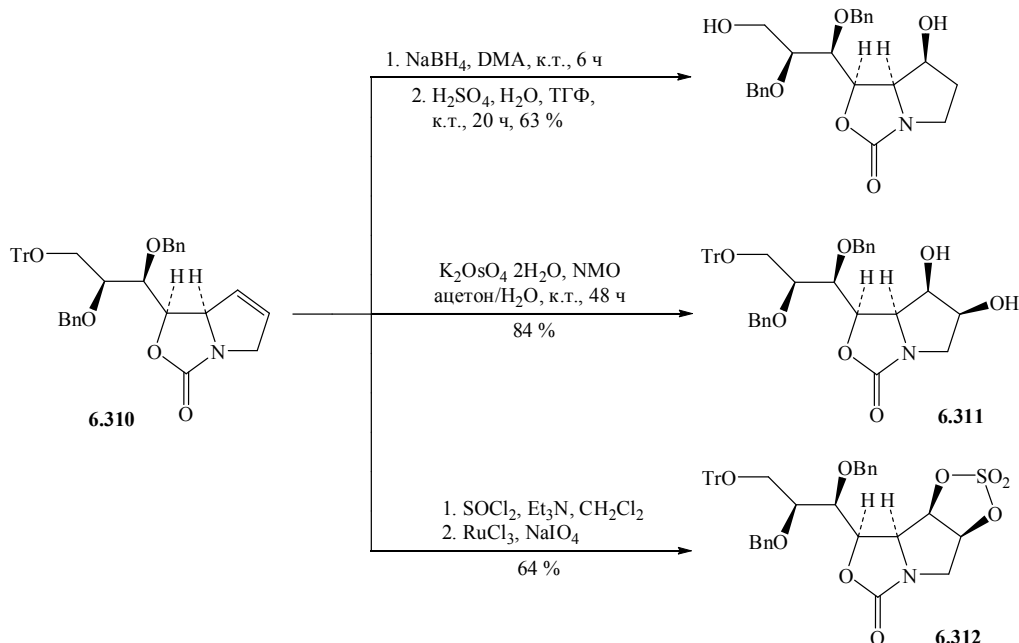
Взаимодействие оксазолидин-2-онов с борогидридом натрия включает хемоселективное превращение отдельных структурных фрагментов молекул, зависящее от условий реакции. В [346] продемонстрирована их повышенная реакционная способность по сравнению с изоксазолидиновыми фрагментами.



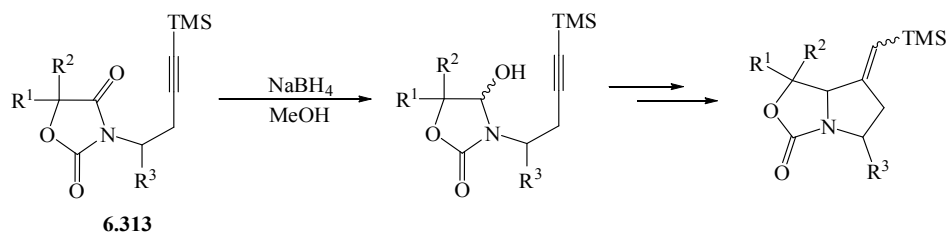
Проведение восстановления соединения (**6.308**) в воде завершается избирательным превращением карбонильной группы [347]. Раскрытие цикла (**6.309**) протекает в спиртовой среде [91].



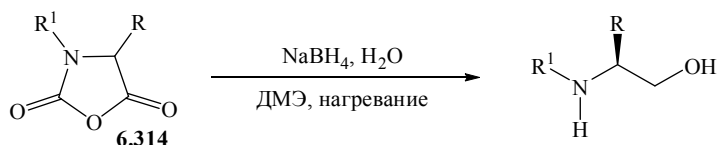
Взаимодействие соединения (**6.310**) с борогидридом натрия не затрагивает оксазолидинона и приводит к гидроборированию двойной связи заместителя [320]. Непредельный фрагмент ответственен также за протекание реакций, приводящих к *cis*-диолю (**6.311**) и циклическому сульфату (**6.312**) [320].



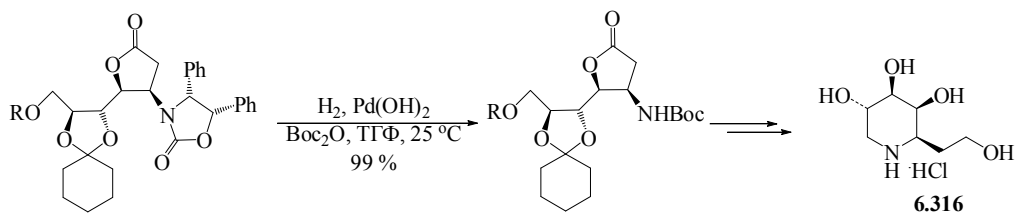
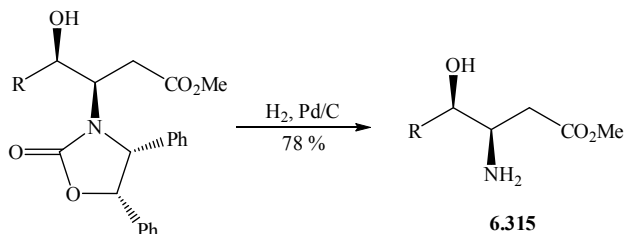
Действие борогидрида натрия в метаноле завершается сохранением группировки $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}-$ соединения (**6.313**) и восстановлением содержащейся в цикле амидной карбонильной группы [32; 341].



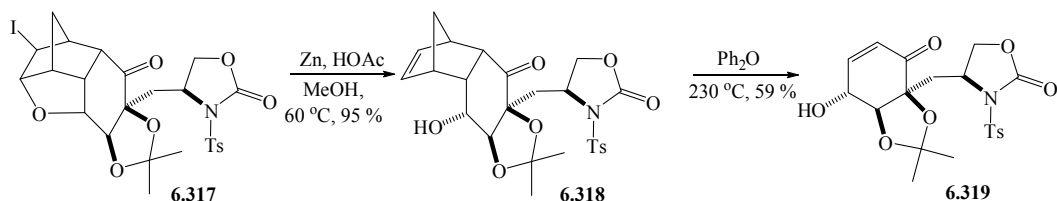
Действие того же восстановителя на аналогичные структурные фрагменты соединения (**6.314**) в диметоксиэтаноле при нагревании приводит к раскрытию ангидридного цикла [342].



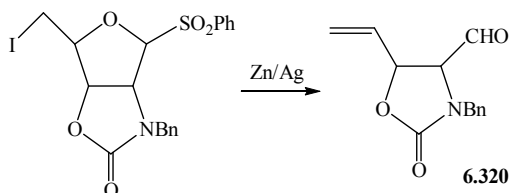
Известны результаты разрушающего гидрогенолиза оксазолидин-2-онов, проведенного в присутствии различных катализаторов [348–350]. Первая схема свидетельствует о получении оптически активных аминокислот (**6.315**), вторая составляет часть полного синтеза 1-деокси-*D*-галактогомоириимидина (**6.316**).



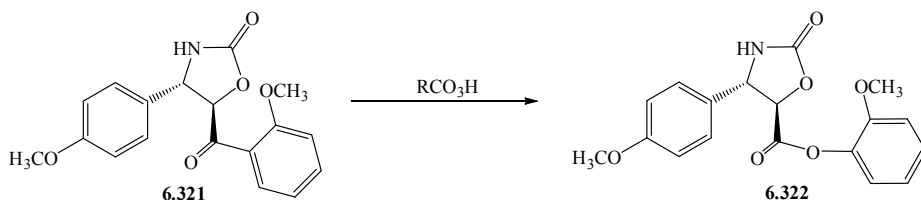
Из [69] вытекает пассивность оксазолидинонов по отношению к водороду ($\text{Zn} + \text{AcOH}$), превращающему йодлактон (**6.317**) в замещенный норборнен (**6.318**). Последний в результате ретродиенового распада превращается в замещенный циклогексен (**6.319**). Все эти реакции происходят с сохранением диоксоланового и оксазолидинонового фрагментов [69].



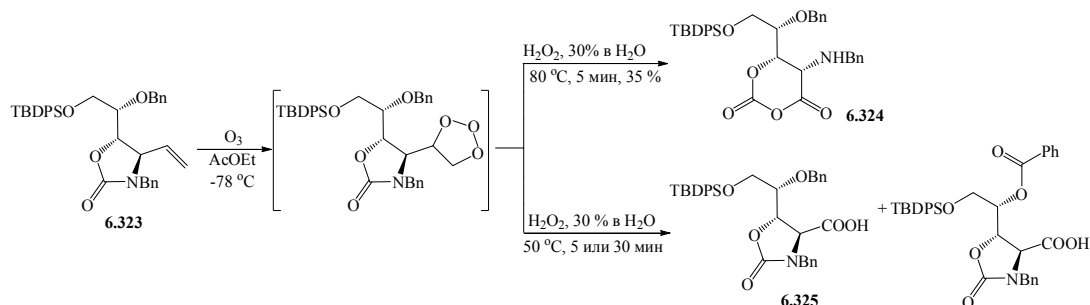
В качестве хирального строительного блока в синтезе природных соединений использован 4-формил-5-винил-2-оксазолидинон (**6.320**), полученный с участием восстановительной системы (Zn/Ag) [351].



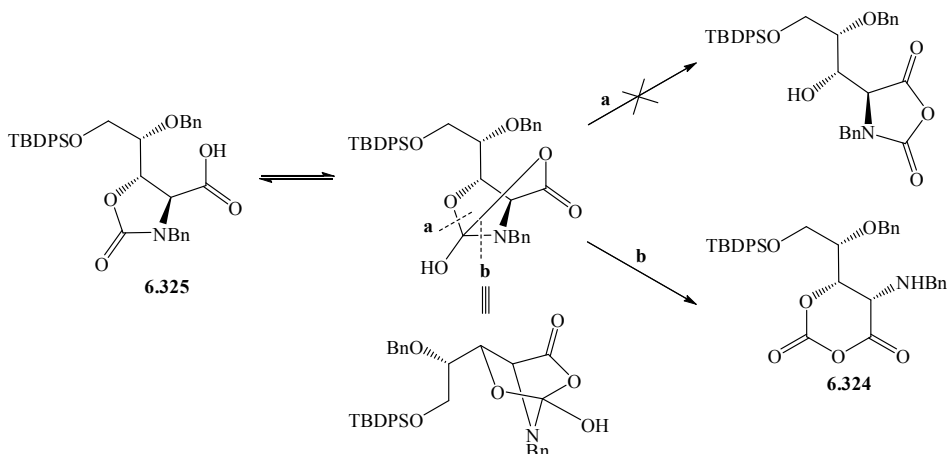
Действие окислителей также редко касается оксазолидинонового фрагмента. В незначительном числе имеющихся источников отмечена пассивность гетероцикла и превращение кетона (**6.321**) в эфир (**6.322**) в условиях реакции Байера – Виллигера [352], ведущее далее к синтезу одного из изомерных цитоксазонов [30].



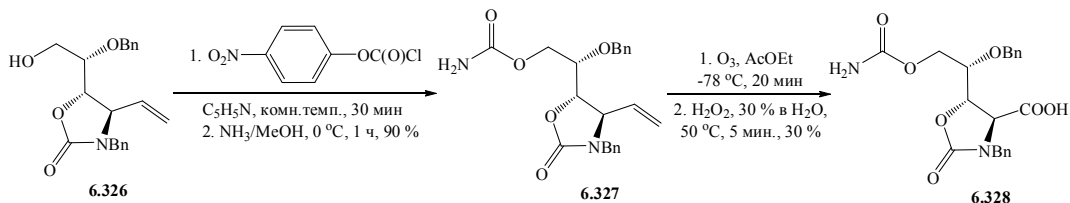
В [186] изучено окисление соединения (**6.323**) действием озона и пероксида водорода.



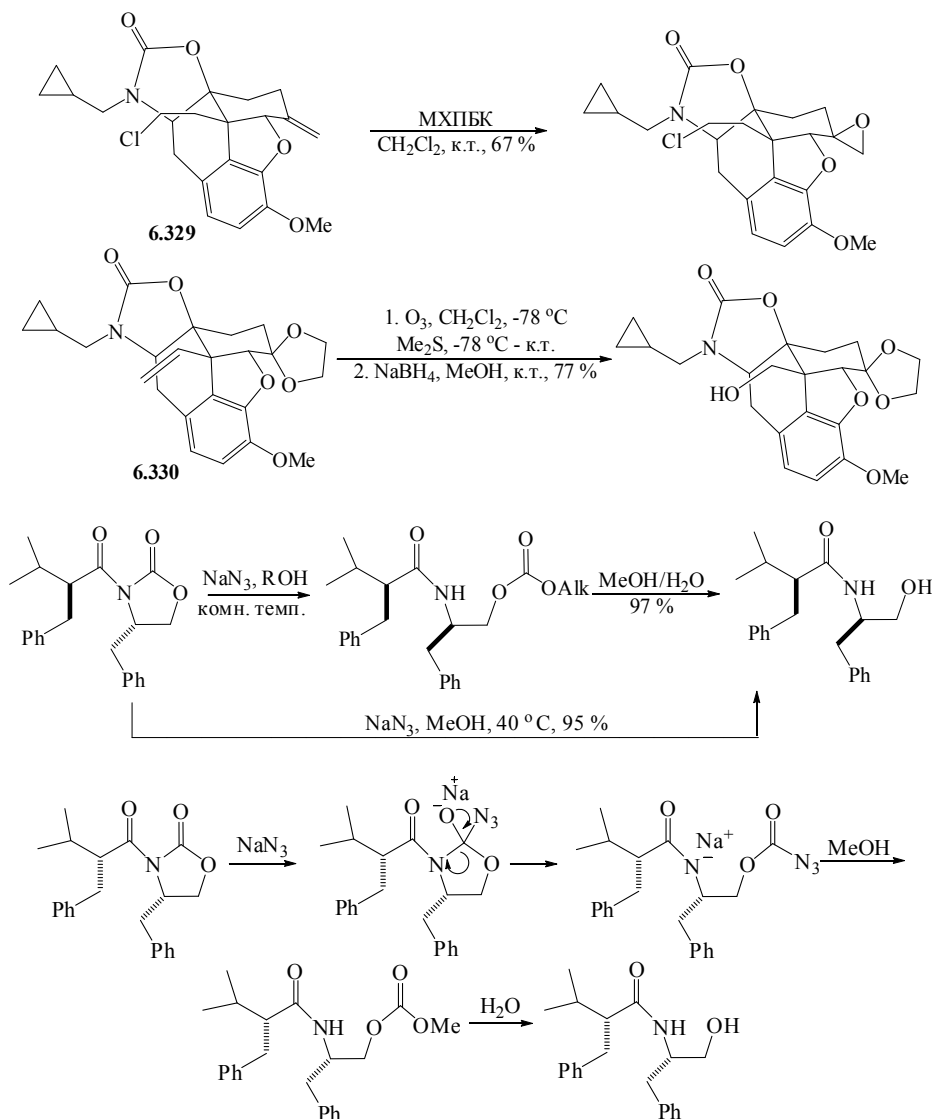
Механизм образования соединения (**6.324**) приведен ниже; он включает образование интермедиата (**6.325**) в результате обратимого воздействия карбоксильной группы по карбонильному фрагменту гетероцикла. Нестабильный интермедиат претерпевает далее разрыв C–N, но не C–O-связи [186].



Озонирование несилилированного спирта (**6.326**) после введения карбамильного фрагмента (соединение **6.327**) приводит к ожидаемому аналогу (**6.328**) соединения (**6.325**) при сохранении оксазолидинового фрагмента:

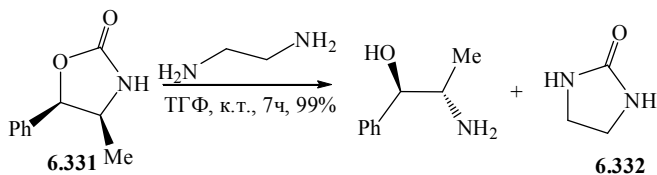


Устойчивость оксазолидинонов по отношению к окислителям (МХПБК и озону) подтверждена на примере производных налтрексона (**6.329**, **6.330**) [78].

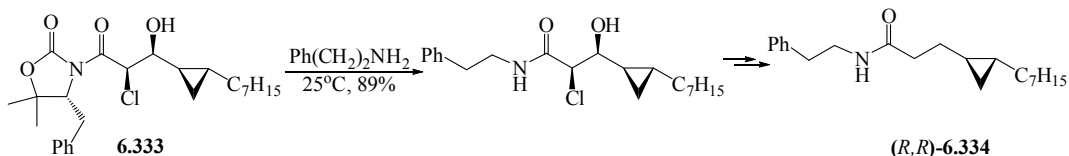


Раскрытие оксазолидинового цикла наблюдается также в реакциях с рядом других реагентов. Бергмейер и Кац [327] осуществили синтез вицинального аминоалкоголя в результате обработки соединения (**6.331**) 300 моль% этилендиамина в мягких условиях; в качестве примеси получена циклическая мочевина (**6.332**).

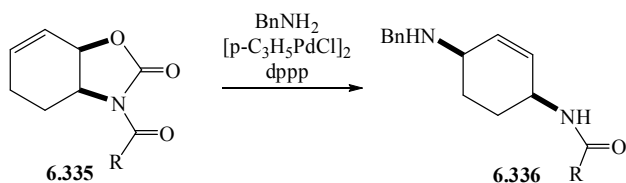
Аналогичный результат получен с участием этилендиамина, закрепленного на полимере [327].



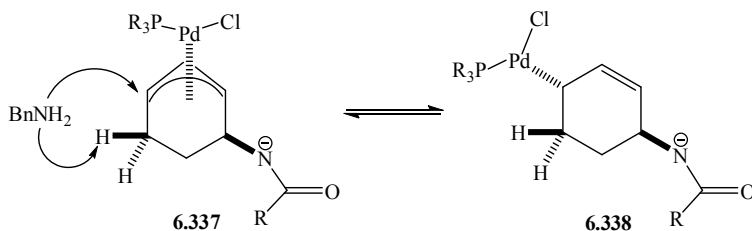
Раскрытие гетероциклического фрагмента соединения (**6.333**) фенилэтиламином положено в основу синтеза оптически активного амида (*R,R*)-**6.334** [353].



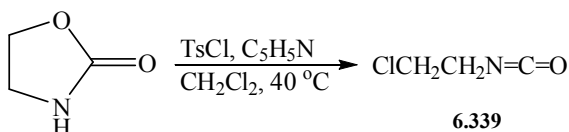
Аминолиз оксазолидинона (**6.335**) проведен в присутствии катализатора на основе Pd(0) [354]. Хотя N-алкиламещенные оксазолидиноны инертны в приведенных в [354] условиях, N-ацилированные субстраты (**6.335**, $\text{R} = i\text{-Pr}$, $Ot\text{-Bu}$, NHPh) образуют продукты аллильного замещения (**6.336**) с выходами соответственно 65, 74 и 54 %.



В присутствии атома хлора в молекуле катализатора происходит нейтрализация положительного заряда на атоме Pd а также изменяется равновесие между π -, σ -комплексами (**6.337**, **6.338**) в пользу π -комплекса (**6.337**) и уменьшается вклад элиминирования гидрид-аниона из σ -комплекса (**6.338**).

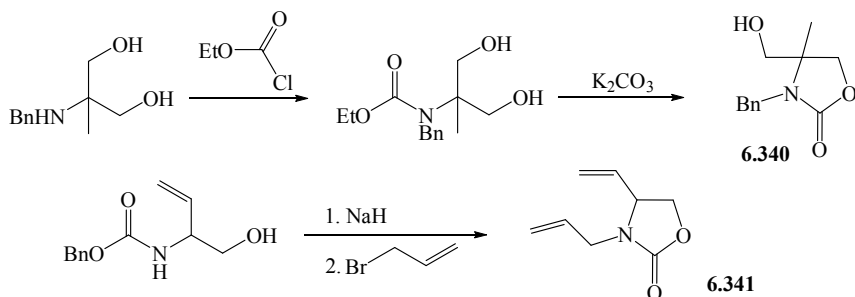


Раскрытие цикла с высоким выходом проведено действием *n*-толуолсульфохлорида (2 экв.) и пиридина (3 экв.) с образованием изоцианата (**6.339**) [355].

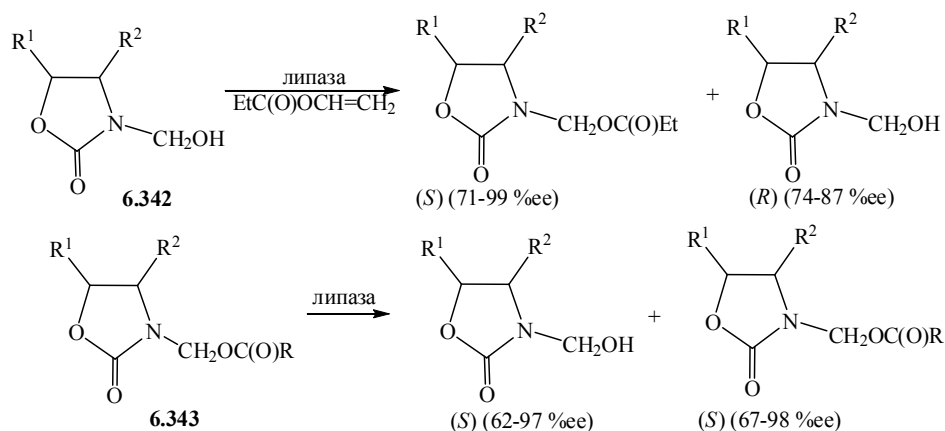


6.6.3. N-Алкил- и N-арилсодержащие производные оксазолидин-2-онов

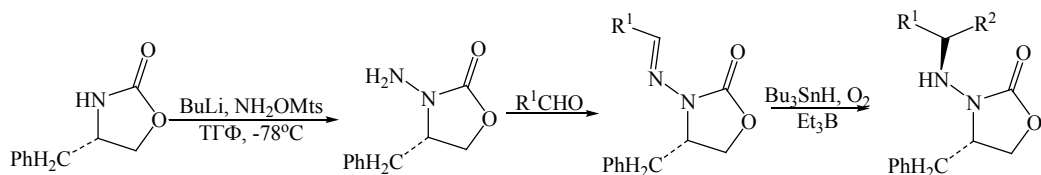
Получение N-замещенных оксазолидин-2-онов (**6.340**, **6.341**) достигается или использованием N-замещенных аминокспиртов или введением алкильного, алкенильного и т. д. заместителя в базовую гетероциклическую систему [32; 121].



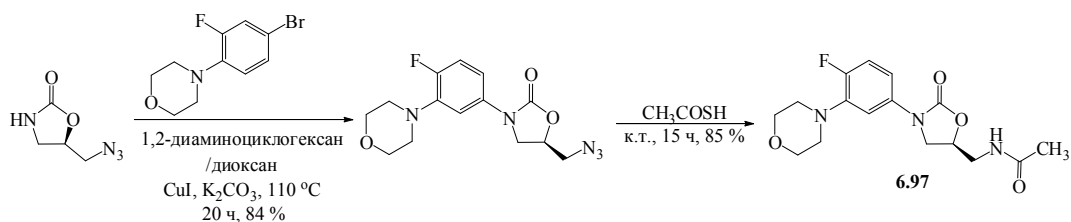
Оптически активные 4- и 5-замещенные 2-оксазолидиноны выделены в реакциях гидролиза 3-ацетоксиметил-2-оксазолидинонов и этерификации 3-гидроксиметил-2-оксазолидинонов (**6.342**, **6.343**, $R, R^1, R^2 = H, Alk, Ph, CH_2Ph$) в присутствии липазы в органических растворителях [356].



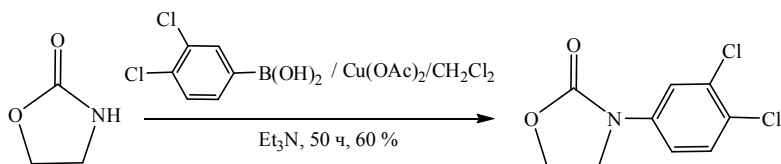
В [185] предложен путь введения N-аминоалкильных групп к оксазолидинонам через высокоселективное радикальное присоединение к гидразонам.



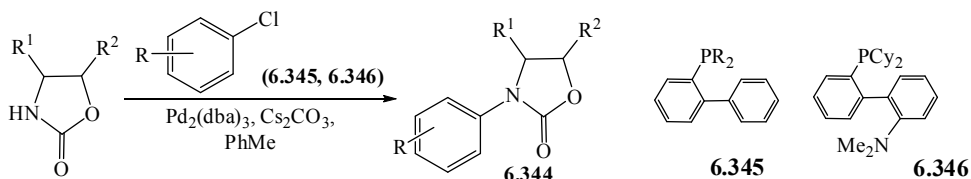
Введение заместителей к атому азота проводят с участием оснований [325] или катализаторов [134; 357]. Подобные реакции являются ключевыми в синтезах лекарственных веществ, в частности, линезолида (**6.97**) [358; 359].



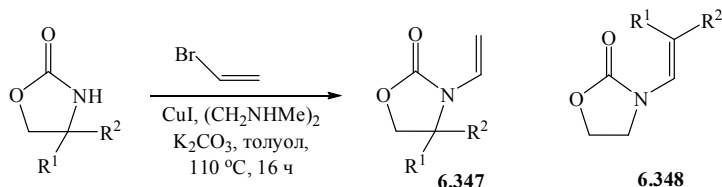
N-арилрование оксазолидин-2-онов, как и обширного ряда других азотсодержащих соединений (аминов, ариламинов, сульфонаминов, имидов, мочевины и др.), проведено по следующей схеме [360]:



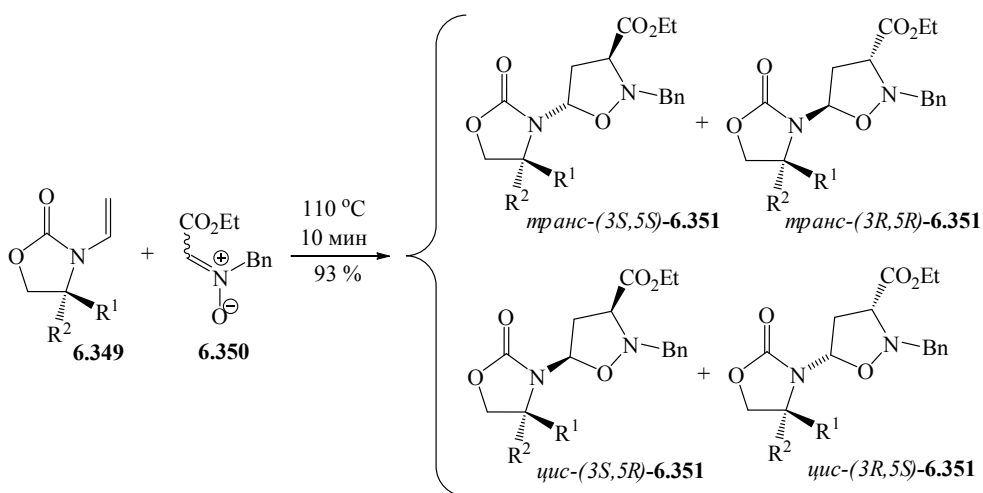
Обширная группа N-арилоксазолидинонов (**6.344**, R = CONHPr, COMe, CN, CHO, NO₂) получена Гошем с сотрудниками [357] с использованием Pd-катализаторов. В качестве лигандов успешно проявили себя биарильные реагенты Бухвальда (**6.345**, R = Cy, *t*-Bu, **6.346**).



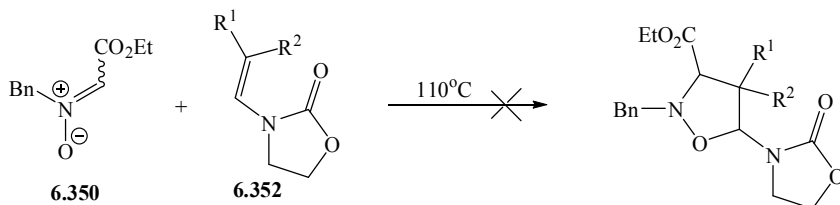
В [361] описано получение N-винилоксазолидинонов (**6.347**, R¹, R² = H, Me, Et, Ph; **6.348**, R¹, R² = H, Me, Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄).



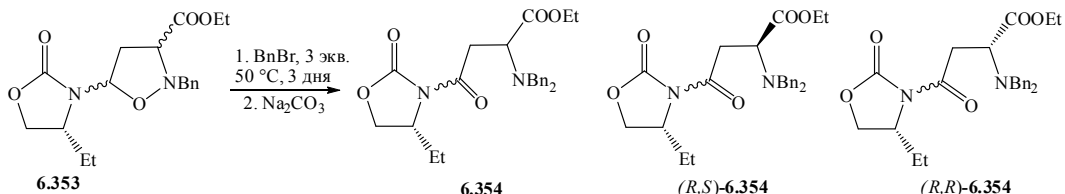
Соединения (**6.349**, **6.350**) послужили основой для построения новых гетероциклических систем с использованием 1,3-диполярного циклоприсоединения диплярофилов и нитронов. Быстро протекающая реакция проводилась в отсутствие растворителей и отличалась минимальным количеством продуктов деградации, для этого использовали модифицированную *one-step* катализируемую медью реакцию Бухвальдса. Соотношение изомерных бициклических аддуктов (**6.351**, R¹, R² = H, Et, Ph) устанавливали анализом спектров ЯМР.



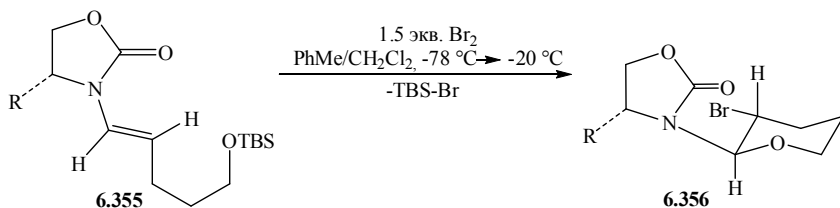
Аналогичная реакция диплярофила (**6.350**) с более стерически затруднённым субстратом (**6.352**, R¹, R² = Ar) в ряде случаев не проходит, возможно, это связано с проявлениями стерического фактора [361].



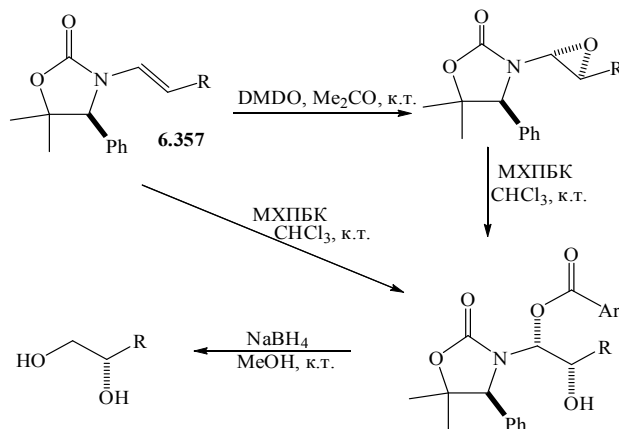
В [362] изучена возможность превращения соединений (**6.353**) в N-ацильные производные оксазолидинонов (**6.354**), последние получены в оптически активных формах с использованием колоночной флеш-хроматографии:



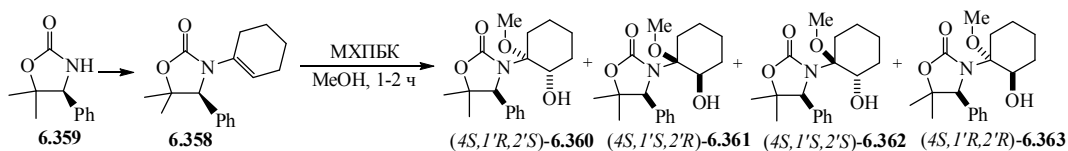
Алкенилзамещённые оксазолидиноны (**6.355**) способны также к стереоселективной внутримолекулярной галотерификации, приводящей к галогенированным циклическим эфирам (**6.356**).



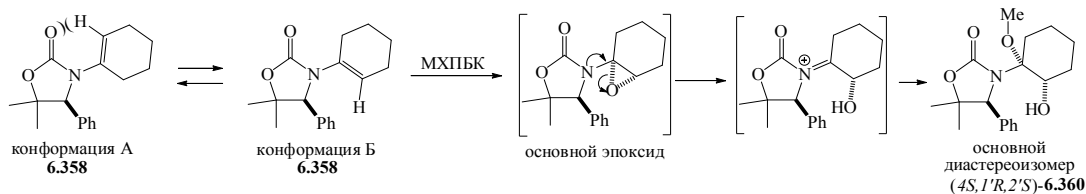
N-алкенилзамещённые оксазолидиноны (**6.357**) вступают в реакции с пероксикислотами и последующие реакции оксиранов [363].



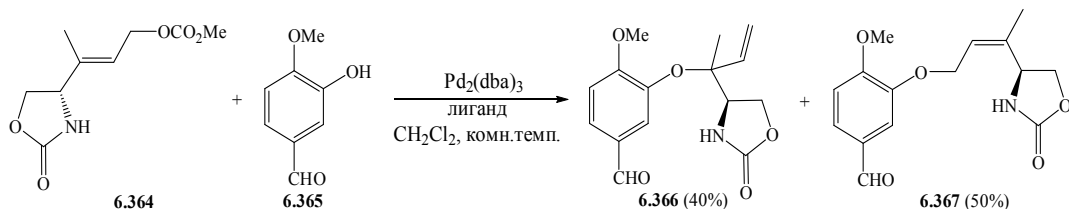
Окисдательная функционализация циклогексениленамида (**6.358**), полученного также на основе оксазолидинона (**6.359**), привела к смеси продуктов (**6.360–6.363**) [363].



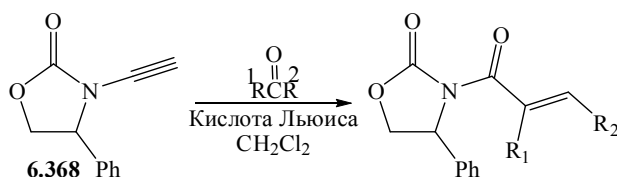
Ниже приведен предполагаемый механизм реакции [363].



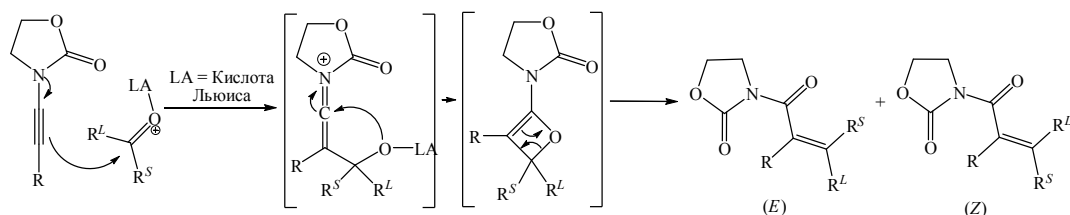
Изучено взаимодействие 4-алкенилзамещенного оксазолидинона (**6.364**) с изованилином (**6.365**), приводящее к образованию продуктов (**6.366**, **6.367**) *о*-алкилирования соединения (**6.365**) [364].



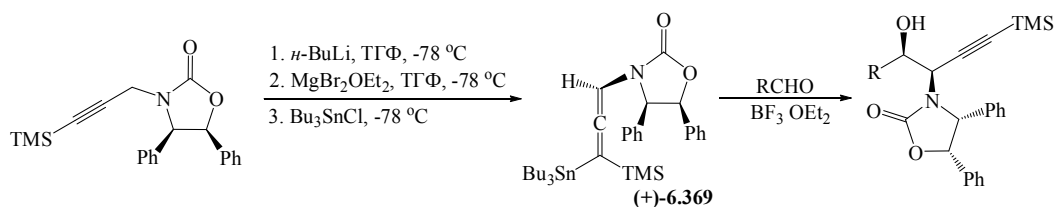
В последнее время появились данные об *N*-алкилзамещённых оксазолидинонах [348; 365–367]. В [365] изучены реакции этилзамещенного гетероцикла (**6.368**) с альдегидами, получившие название двухуглеродной гомологизации альдегидов с использованием инамидов.



Ниже представлена схема превращения:

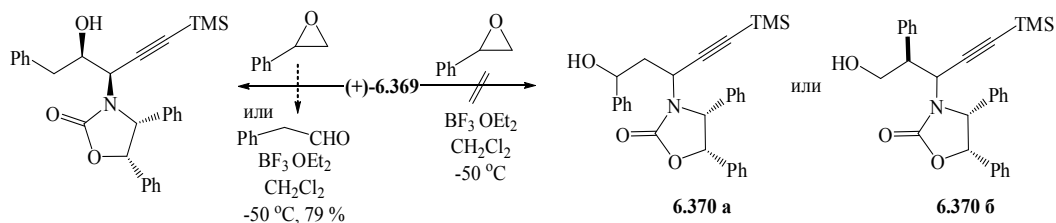


Разработан метод синтеза оптически активных α -оксазолидинонилалленостаннанов (**6.369**), а также высоко диастерео- и энантиоселективное взаимодействие этих соединений с альдегидами [348; 366].

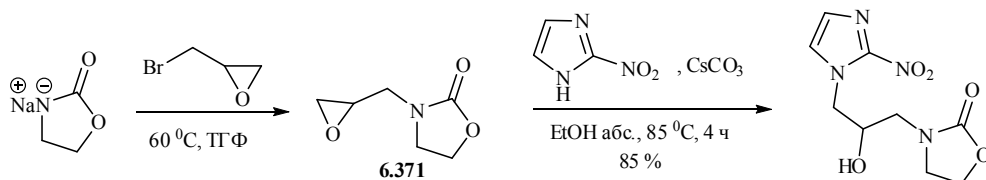


В [367] показано, что взаимодействие оксазолидинона ((+)-**6.369**) с оксидантами в присутствии эфира трехфтористого бора приводит к β -гидроксипропаргиламинам. В качестве электрофильных реагентов изучены эпиксидные производные стирола, пропилена и др., показана пассивность алициклических эпиксидных

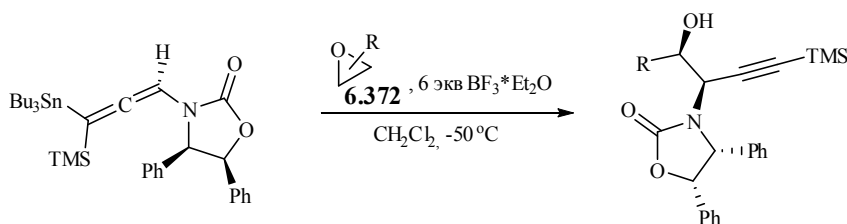
соединений в этой реакции. Отсутствие в продуктах реакции соединений (**6.370 а**, **б**) позволило авторам сделать предположение о предварительной катализируемой кислотой Льюиса перегруппировке оксиранов в соответствующие альдегиды через алкильный, арильный или гидридный сдвиги.



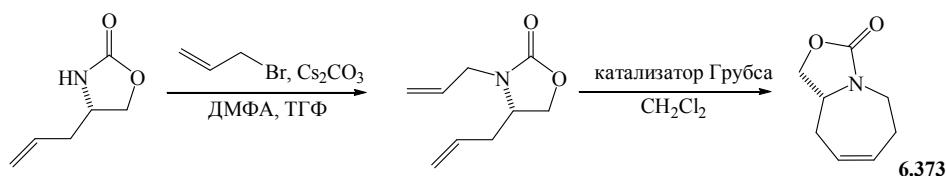
Имеются сведения о введении эпоксидного цикла к оксазолидиновому кольцу и взаимодействию *N*-глицидилсодержащего соединения (**6.371**) с аминами [368].



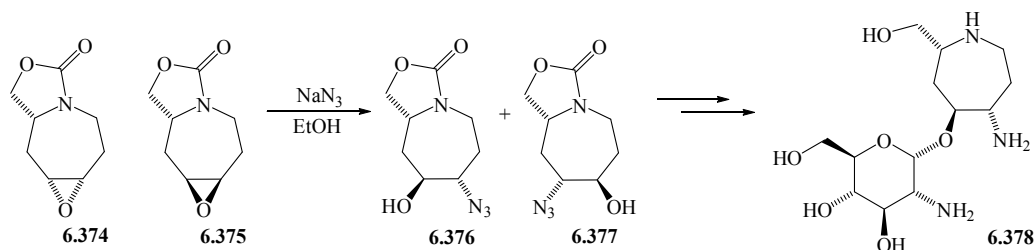
В [367] в качестве реагентов изучены моно- и диарилоксираны (**6.372**).



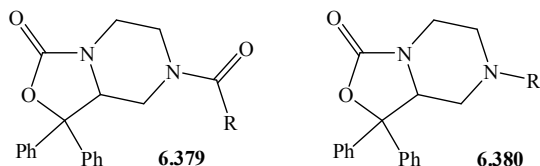
К данной группе соединений относятся соединения с приключенными к оксазолидин-2-ону алициклическими или гетероциклическими фрагментами. Ниже приведен синтез одного из таких соединений (**6.373**) [121]:



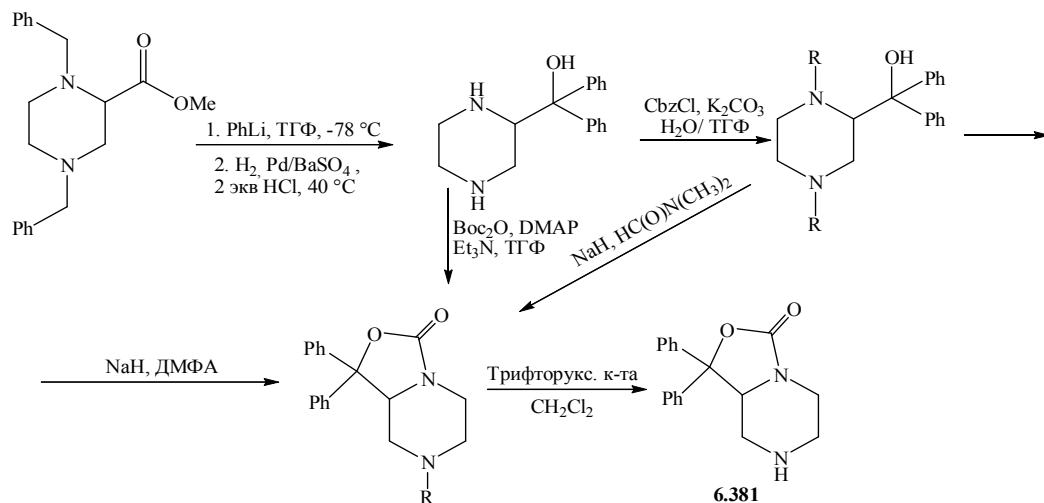
Бициклическое соединение (**6.373**) далее легко реагирует за счет двойной связи алициклического фрагмента, превращаясь в стереоизомерные эпексиды (**6.374** : **6.375**, 1 : 2) под действием оксона (из 1,1,1-трифторацетона) и далее гидроксиазиды (**6.376**, **6.377**). Получено соединение (**6.378**) или смесь его индивидуальных стереоизомеров, обнаруживших свойства ценных антибиотиков.



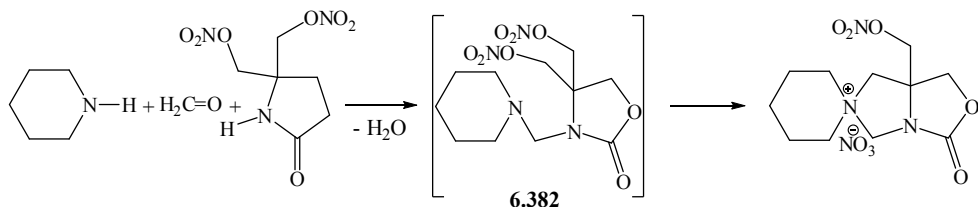
Среди представителей групп (**6.379**, **6.380**) найдены биоактивные вещества со свойствами антагонистов нейропептидов [369].



Путь синтеза их предшественника (**6.381**) приведен ниже:



В работе приведены пути синтеза многочисленных производных оксазолидин-2-она (**6.381**) [370]. В 2009 г. предложен новый способ образования N-спирановых структур, среди которых найдены эффективные противоопухолевые препараты проспидин и спиробромин [370]. Реакция включает N-аминометилирование гетероциклической NH-кислоты (пиперидина, морфолина, пирролидина), содержащей в α -положении нитроксиметильный заместитель. Образующееся основание Манниха (**6.382**) самопроизвольно подвергается гетероциклизации с отщеплением нитрогруппы в виде аниона и кватернизацией атома азота.

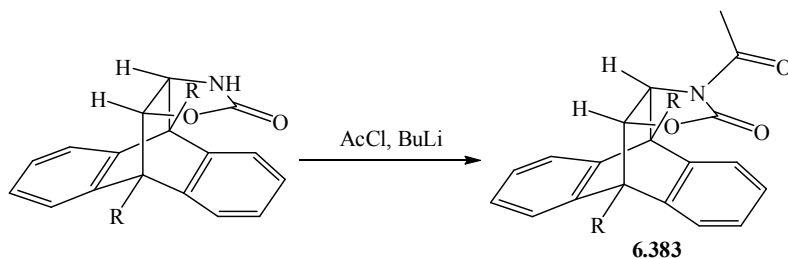


6.6.4. N-ацилсодержащие гетероциклы

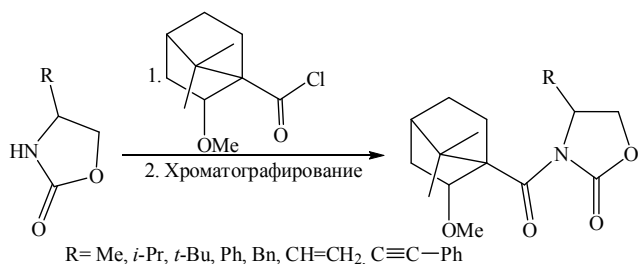
Важную роль в химии играют ацильные производные оксазолидин-2-онов (оксазолидоны Эванса), которые нашли применение в качестве вспомогательных реагентов в синтезе карбоновых кислот, аминокислот и их производных [17; 328; 351; 371–373].

Синтез N-ацильных производных оксазолидин-2-онов подробно описан в [17; 32]. Основным способом их получения является взаимодействие NH-групп гетеро-

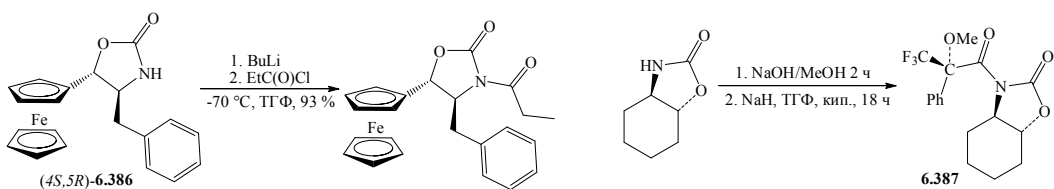
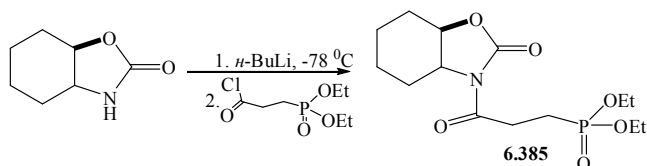
циклов с карбонилхлоридами, в присутствии оснований [32; 374–376]. В частности, N-ацильные производные (**6.383**, R = H, Me) получены по схеме [375]:



Ацилирование 2(3*H*)-бензоксазолонa сопровождается перемещением ацильной группы от атома азота в позицию 6 [377]. На примере (*R*)-1,3-оксазолидин-2-она (**6.384**) установлена возможность лёгкого N-ацилирования по приведенной схеме [378; 379]. В присутствии других оснований (DBU, DABCO, (*i*-Pr)₂NEt) без катализатора реакция не доходит до конца.

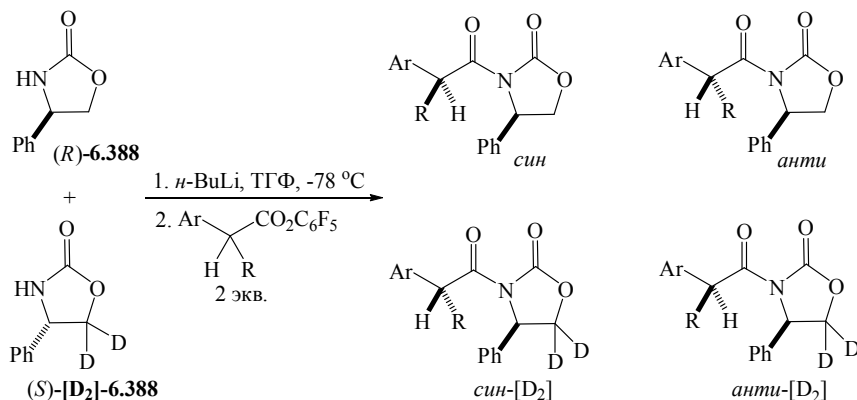


С предварительной активацией субстрата получены (4*R*,5*R*)-*транс*-N-[(диэтоксифосфорил)-пропионил]гексагидробензоксазолидин-2-он (**6.385**) ферро-нилсодержащий оксазолидинон (**6.386**) [380], его аналог (**6.387**) [124].

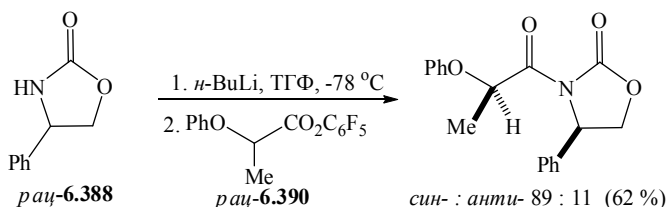
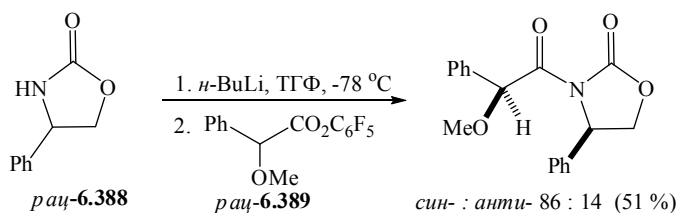


В [92] описано ацилирование закреплённого на полимере оксазолидинона. В работах [381–383] в качестве ацилирующих реагентов использованы фторсодержащие эфиры карбоновых кислот в виде рацемических модификаций. По наблюдению

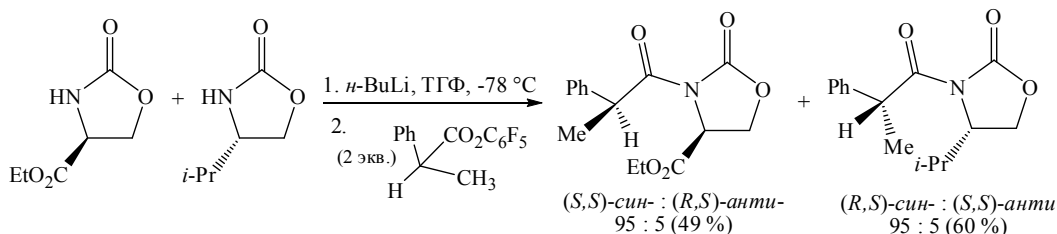
ниям авторов, ацилирование энантимерно однородных субстратов (*R*)-**6.388** и (*S*)-[D₂]-**6.388** приводит в обоих случаях к подавляющему преобладанию *син*-форм над *анти*-стереоизомерами:

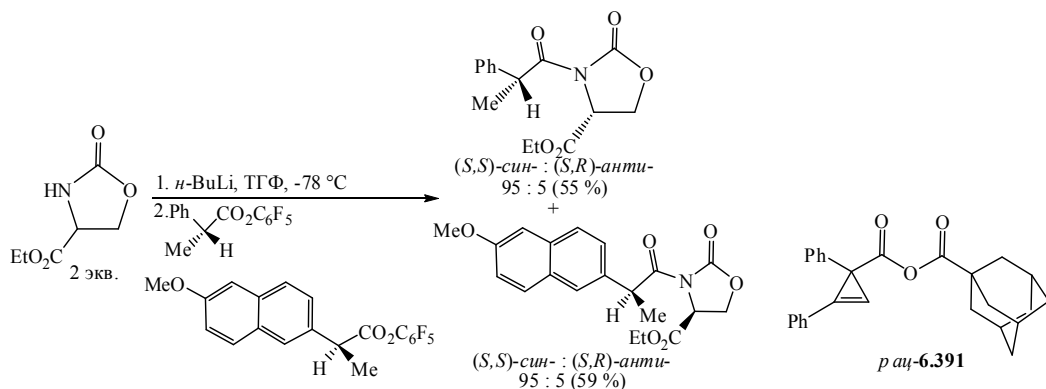


Преимущество *син*-изомеров наблюдается также при ацилировании рацемических модификаций реагентов [383], это явление названо авторами совместным кинетическим разделением эфиров (**6.389**, **6.390**).

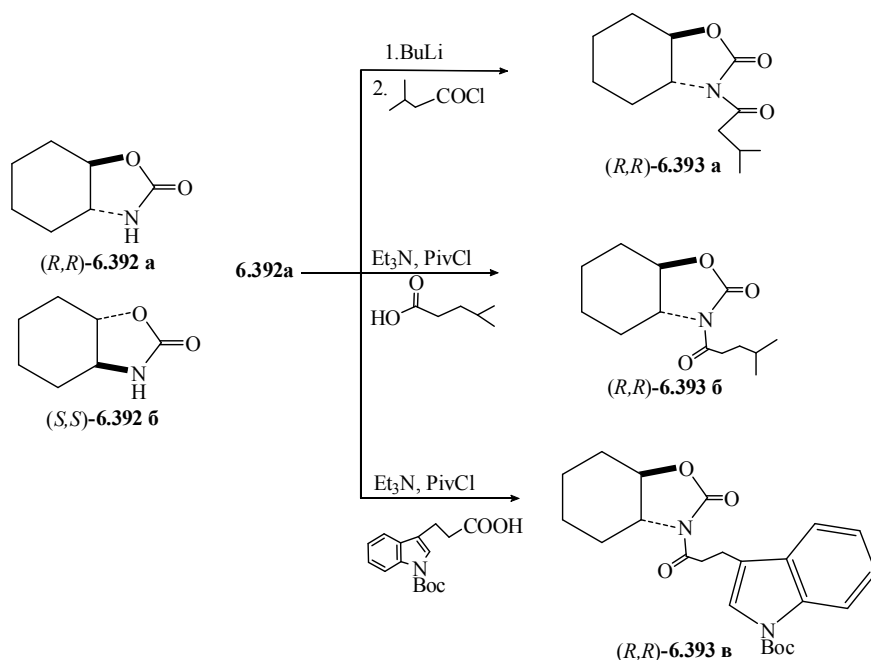


В серии работ Эймса с сотр. [90; 384–386] показано, что структура возникающего хирального центра зависит от структуры и стереохимии субстрата и атакующего реагента, а также характера растворителя. Параллельное кинетическое расщепление наблюдалось при использовании в качестве ацилирующего реагента ангирида (**6.391**) [386].

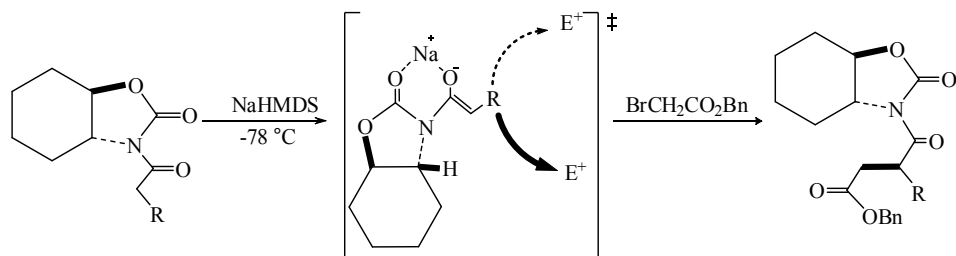




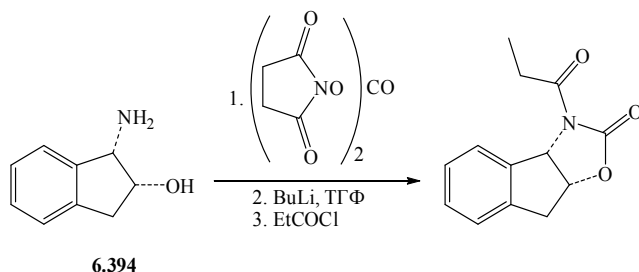
В процессе энантиоселективного синтеза β -аминокислот в качестве хиральных промежуточных продуктов использованы гексагидробензоксазолидины (**6.392 а, б**) [387]. На основе (**6.392 а**) получены продукты ацилирования (**6.393**), подвергшиеся далее алкилированию.



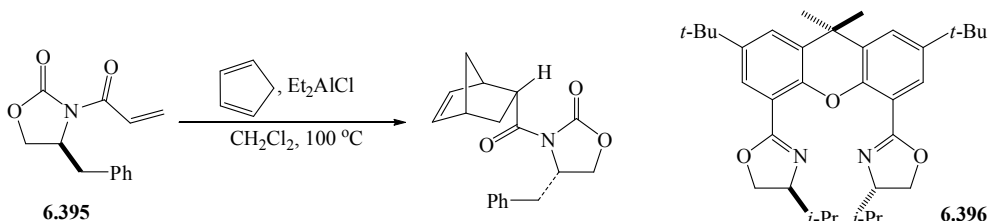
Диастереоселективное алкилирование проведено по схеме [387]:



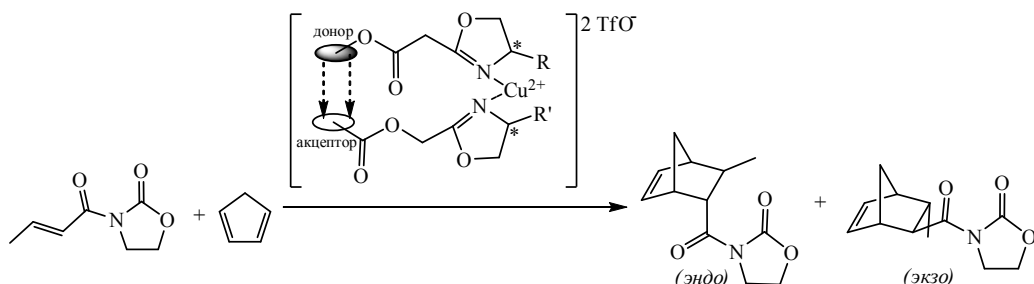
Оптически активный N-ацилированный оксазолидин-2-он получают непосредственно из аминокспирта (**6.394**).



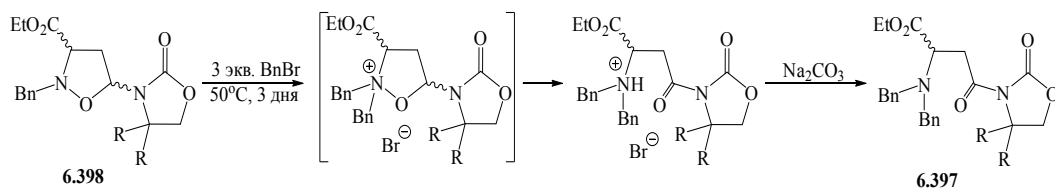
Хиральный диенофил (**6.395**), введенный в реакцию диенового синтеза с цикlopентадиеном, обеспечивает исключительную регио-, диастерео- и энантиоселективность синтеза бициклических ацильных производных оксазолидинонов [32; 388].



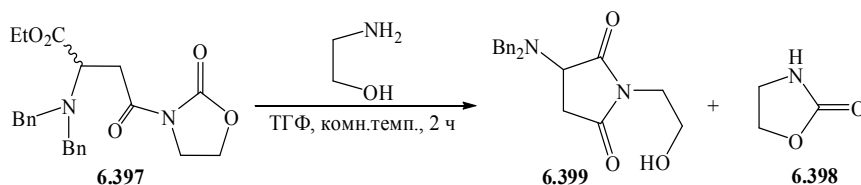
В 2008 г. найдена возможность проведения этой реакции в мягких условиях [389; 390] в качестве катализатора успешно использованы перхлораты марганца, магния и никеля, трифлаты меди и скандия, а в качестве лиганда – бис-оксазолин (**6.396**). Выход аддукта превышает 99 % ($-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{к. т.}$), отношение *эндо* и *экзо*-изомеров от 98 : 2 до 82 : 18, энантиоселективность (*эндо* : *экзо* = 96 : 4, 97 % ее) обнаружена Эвансом с сотр. [391; 392] в диеновом синтезе с участием комплекса Cu^{2+} .



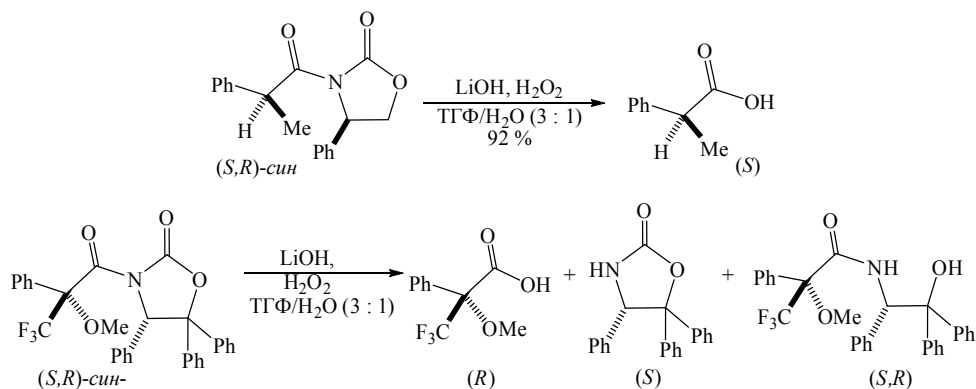
Ацильные производные оксазолидинонов (**6.397**, $\text{R} = \text{H}, \text{Me}$) получают раскрытием изоксазолидинонового цикла через образование кватернизованных солей на базе бигетероциклов (**6.398**) [361].



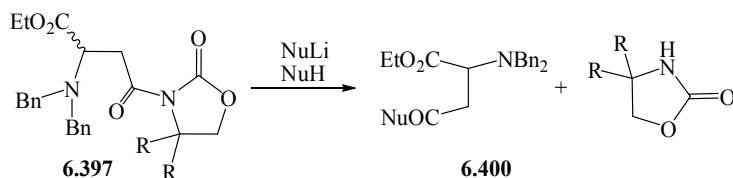
Соединение (**6.397**, $\text{R} = \text{H}$) в мягких условиях в растворе тетрагидрофурана реагирует с моноэтаноламином с образованием незамещенного гетероцикла (**6.398**) и имида (**6.399**) с выходом 95 %.



Хотя обычными продуктами гидролиза оксазолидинонов являются карбоновые кислоты, в том числе оптически активные, в ряде случаев удавалось получать продукты частичного гидролитического превращения [385; 386].



В [361] на примере соединений (**6.397**, R = H, Me) продемонстрирован общий характер многочисленных превращений подобных субстратов с нуклеофильными реагентами (Nu = OH, OBn, OMe, N(Me)OMe, NH(CH₂)₃CH₃, NHCH₂CO₂Me), которые приводят к образованию эфиров аспартамовой кислоты (**6.400**).



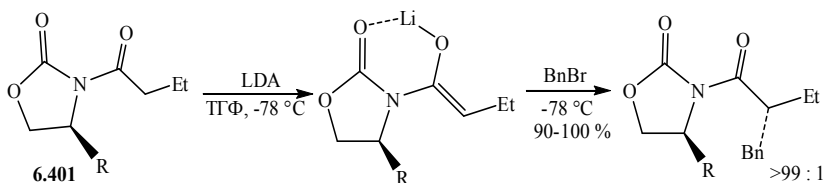
В таблице 6.3 приведены условия и детали упомянутых реакций, в которых атака нуклеофильного реагента направлена по углеродному атому карбонильной группы амида, а оксазолидиноновый фрагмент проявляет свойства эффективной уходящей группы [361].

Таблица 6.3

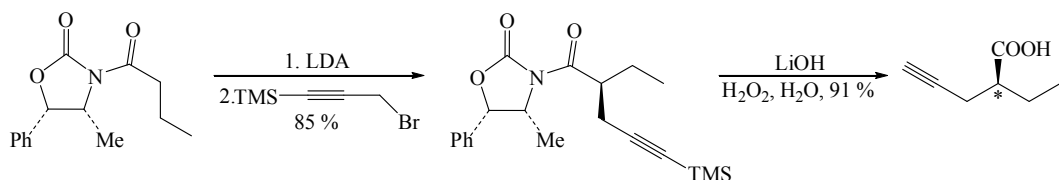
Получение производных (6.400**) аспартамовой кислоты
на основе соединений (**6.397** а, б)**

R	Условия	Nu	Выход (%)
H	LiOH, ТГФ/Н ₂ O (1 : 1), комн. темп., 30 мин	OH	80
Me	LiOH, ТГФ /Н ₂ O (1 : 1), комн. темп., 30 мин	OH	85
H	BnOLi, ТГФ, комн. темп., 30 мин	OBn	76
H	NaOMe, MeOH, комн. темп., 30 мин, затем Амберлист 15	OMe	90
H	MeONHMeCl, AlMe ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 30 мин	NMeOMe	83
H	<i>n</i> -BuNH ₂ (10 экв.), 10 мин	NH- <i>n</i> -Bu	90
H	NH ₂ GlyOMe-HCl, AlMe ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 2ч	NHGlyOMe	79

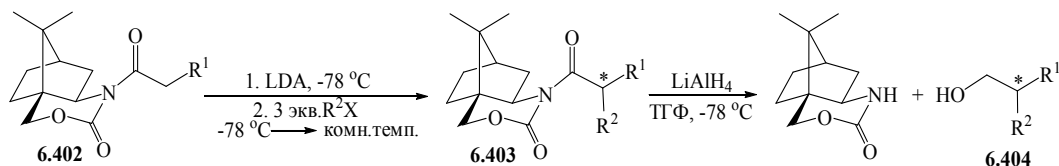
На основе приведенных и других данных создана (1982 г.) новая стратегия синтеза новых оптически активных соединений с использованием ацильных производных оксазолидин-2-онов (оксазолидинонов Эванса, **6.401**) [27; 332; 376; 388; 393–395].



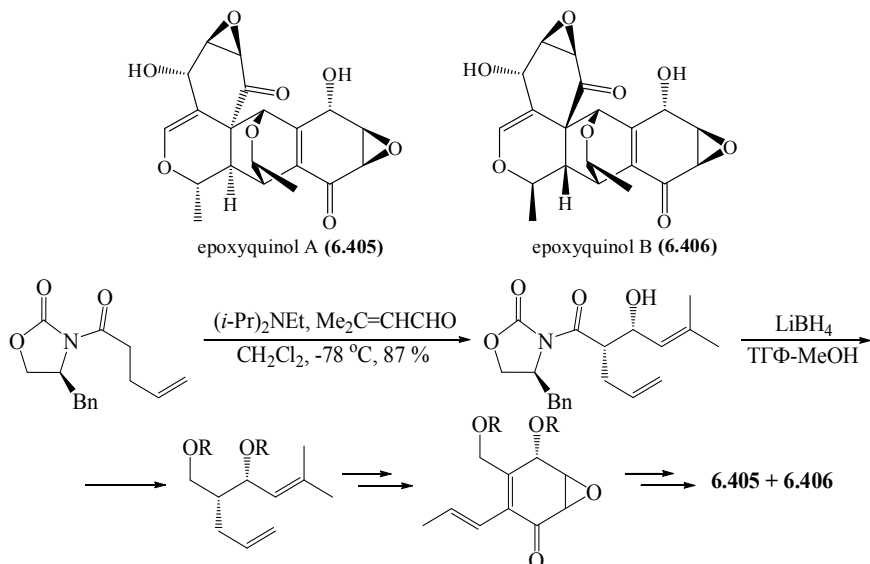
В ходе реакции с основанием и последующим алкилированием возникает новый хиральный центр, структура которого остается неизменной в процессе последующего гидролиза до карбоновой кислоты. Введение бензильной (аллильной) группы происходит со стороны, противоположной заместителю в оксазолидиноновом кольце [396].



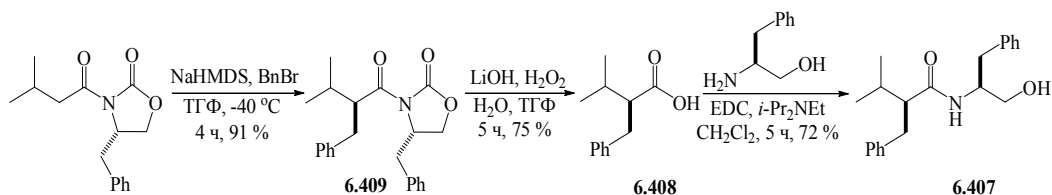
Аналогично проводят алкилирование шестичленных гетероциклических аналогов [33; 397; 398]. Взаимодействие хиральных трициклических соединений (**6.402**, $R^1 = \text{Me, Bn, аллил}$) с алкилирующими реагентами R^2X ($\text{BnBr, MeI, CH}_2=\text{CHCH}_2\text{I}$) приводит к соединениям (**6.403**); восстановление последних позволяет синтезировать хиральные алкоholes (**6.404**) [33; 398].



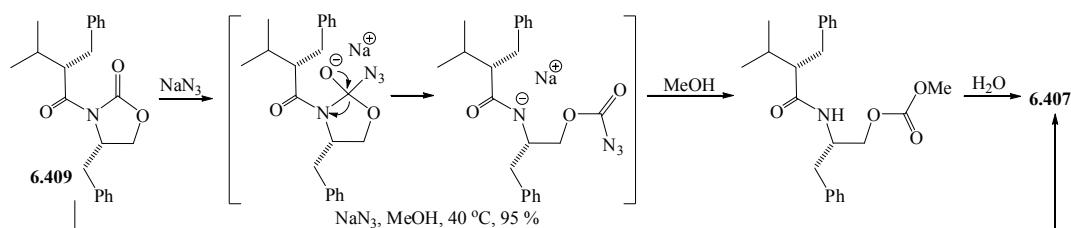
Этот же путь использован в энантиоселективном полном синтезе эпоксихинолов А и В (**6.405, 6.406**) [399].



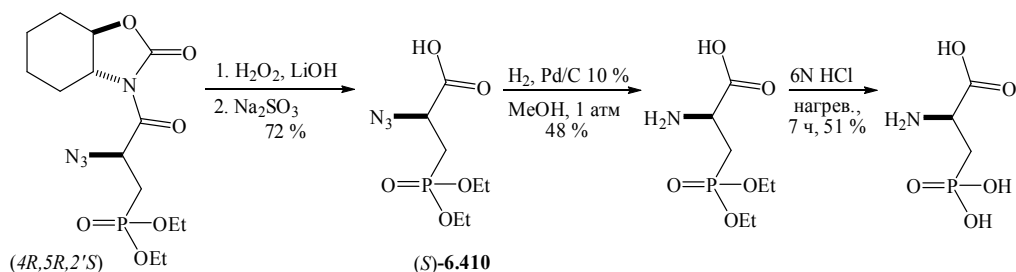
N-Ацилоксазолидин-2-оны проявили себя как многообещающие синтоны в конструировании ингибиторов ВИЧ-протеазы. В [328] предложено два пути синтеза биологически активного N-ацил-2-аминоспирта (**6.407**). Первый включал в себя традиционный гидролиз алкилированного N-ацилоксазолидин-2-она до соответствующей карбоновой кислоты (**6.408**) с последующим ее взаимодействием с L-фенилаланином:



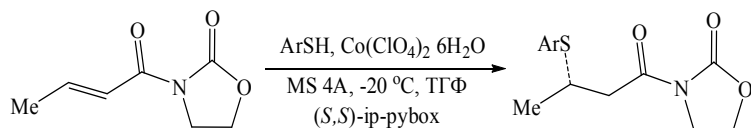
Второй путь был основан на взаимодействии соединения (**6.409**) с азидом натрия как ключевой стадии процесса:



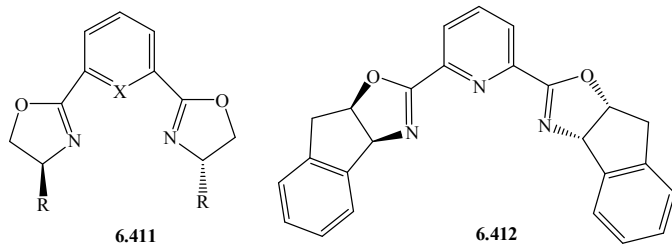
Авторы [328] продемонстрировали также возможность одnoreакторного синтеза азидоспирта (**6.410**). Стадия азидолиза включена в синтез фармакологически значимых оптически активных аминокислот [400].



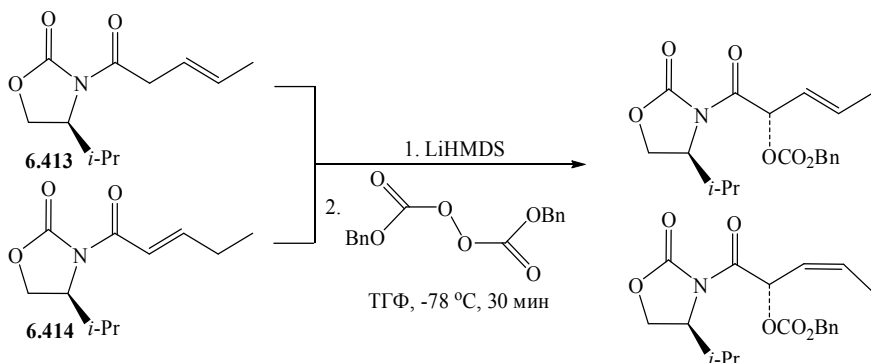
Осуществлено сопряженное присоединение тиолов к (*E*)-3-критоноил-оксазолидин-2-ону с участием кобальтсодержащих катализаторов [401].



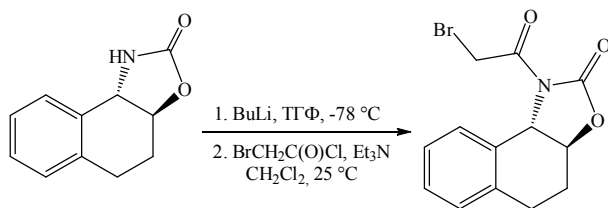
Введение тиола проведено также в присутствии солей железа (FeCl_2 , FeCl_3 , $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2$, $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$, $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ и др.) и хиральных лигандов (**6.411**, $\text{X} = \text{N}$, C , $\text{R} = i\text{-Pr}$, Ph , **6.412**) [401].



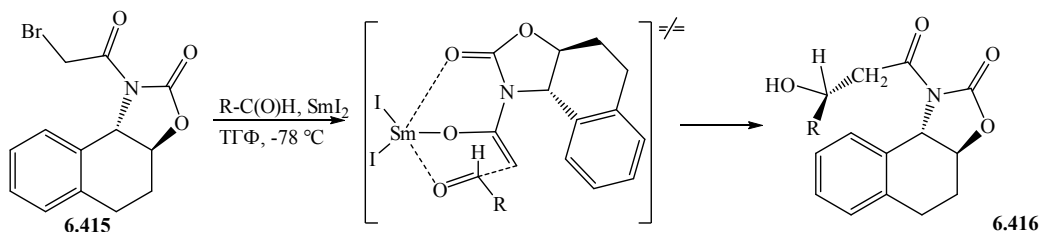
В [402] рассмотрено стереоселективное α -окисление N-карбонил-содержащих оптически активных оксазолидин-2-онов (**6.413**, **6.414**).



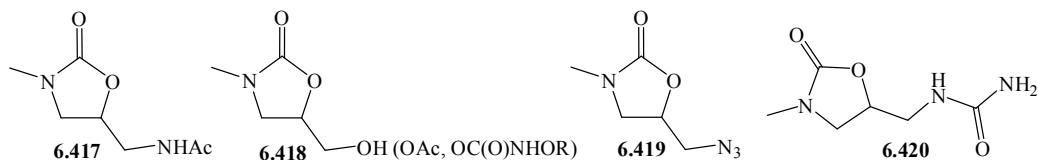
Поскольку введение новых реакционных центров в молекулы замещённых оксазолидинонов расширяет возможности трансформации этих систем, особое влияние обращено на бромацетилпроизводные, полученные по следующей схеме [403; 404]:



Бромкетон (**6.415**) успешно вступает в реакцию Реформатского с разнообразными карбонильными соединениями [403]; получена обширная группа пинаколов (**6.416**) в присутствии йодида самария.



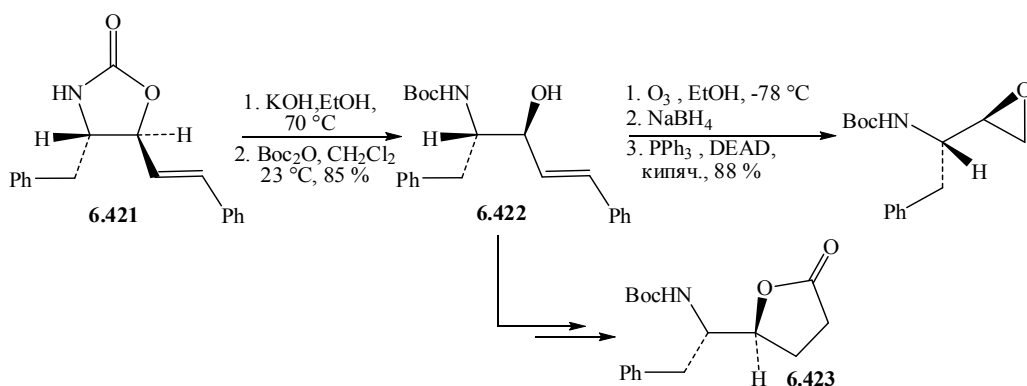
Возможность превращения оксазолидинонов в потенциально биологически активные соединения повышается с появлением у атомов углерода группировок CH_2X , в связи с чем повышенное внимание уделяется системам (**6.417–6.420**) [207; 334; 377; 405–408].



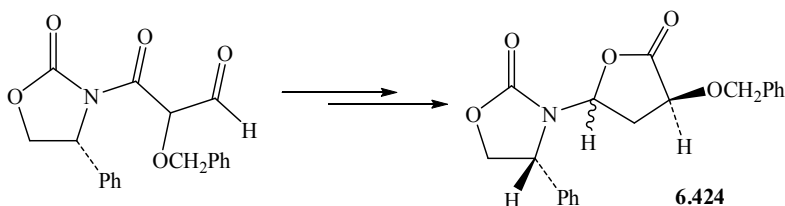
6.6.5. Трансформация оксазолидин-2-онов в другие циклические системы

Подраздел состоит из двух частей; в первой из них описано превращение непосредственно гетероциклического фрагмента в другие циклические системы, а во втором – замыкание в молекуле новых циклов наряду с имеющимся оксазолидин-2-оном.

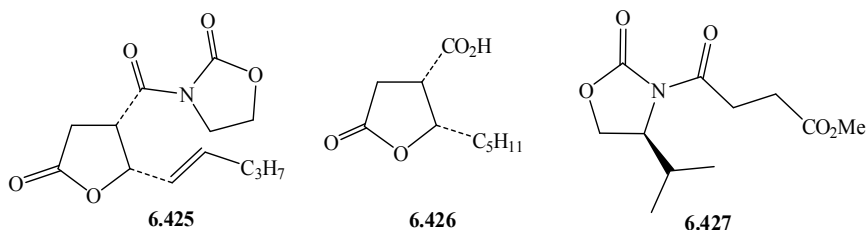
Среди продуктов превращения оксазолидин-2-онов известны кислородсодержащие гетероциклические системы. Эпоксидные соединения получены на основе продуктов гидролиза оксазолидин-2-она (6.421) [409]. Описано превращение аминспирта (6.422) в лактон (6.423).



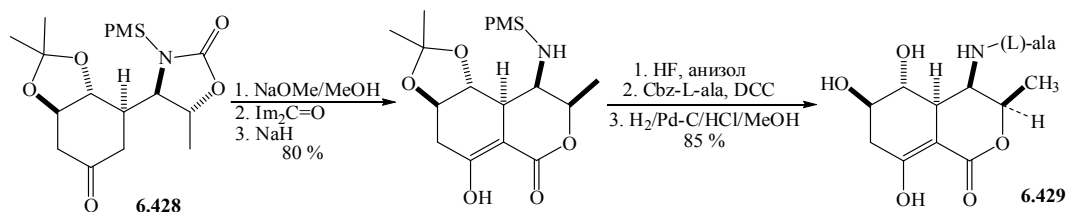
Синтез соединений (6.424), включающих одновременно оксазолидиновые и лактонные циклы, описан в работах [410; 346].



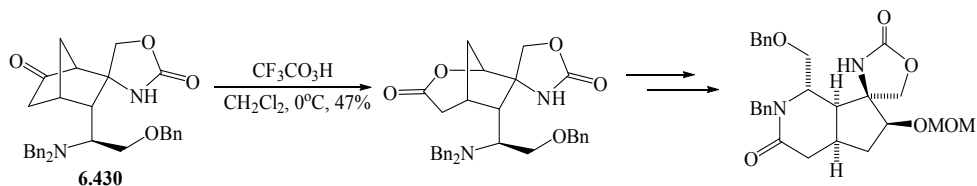
Биологическая (противораковая, антибактериальная) активность лактонов природного происхождения повышает интерес к синтезу этих соединений на основе доступных гетероциклов. Аналоги метиленолactoина (6.425, 6.426) получены на основе соединения (6.427) [411].



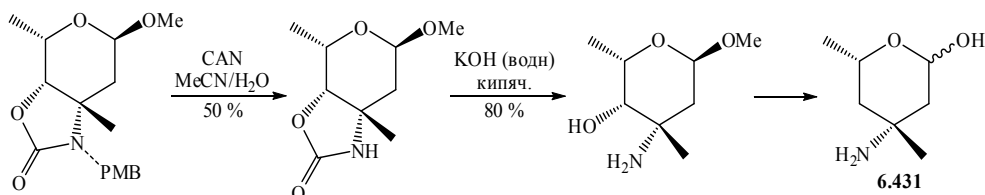
Превращение оксазолидинона (**6.428**) в бактериальный метаболит актиноболин (**6.429**) соответствует приведенной схеме [412]:



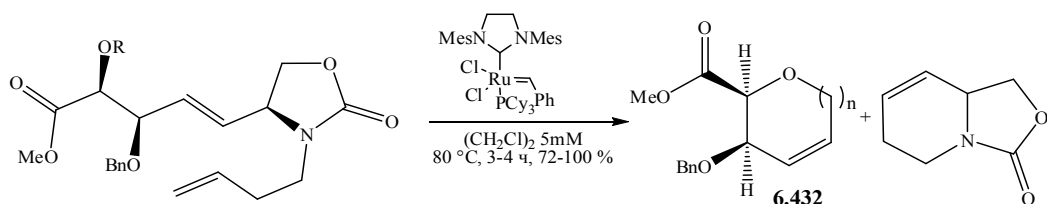
Известны случаи, когда в ходе реакции меняется структура бициклического углеродного каркаса субстрата (**6.430**) с сохранением оксазолидинонового фрагмента [31; 388; 413].



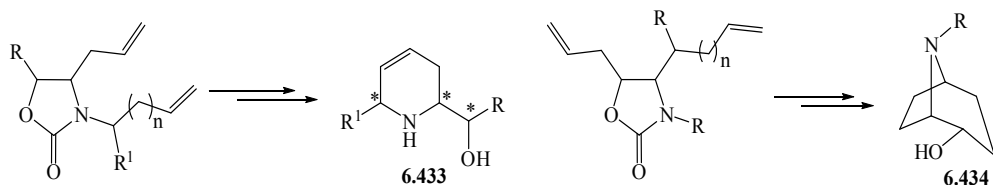
В [321] описан синтез 2-ванкозамина (**6.431**) – компонента мощного трициклического гликопептидного антибиотика ванкомицина (выделен из *Amycolatopsis orientalis*).



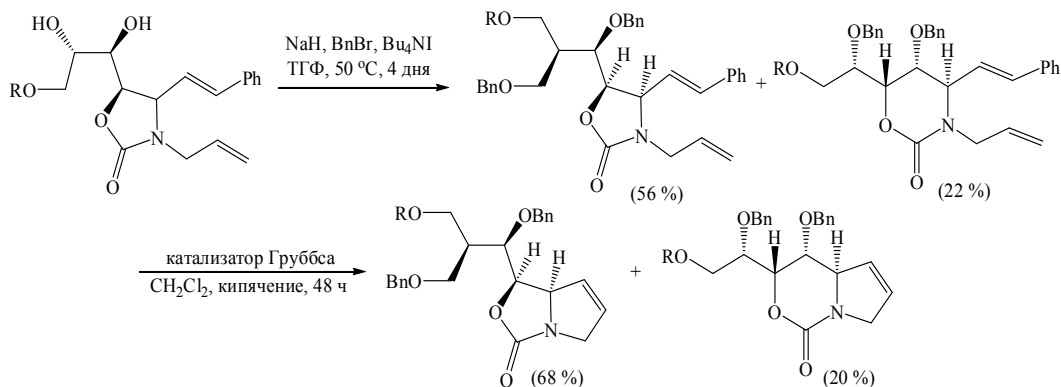
Кислородсодержащие циклические системы (**6.432**, $n = 1-3$) получены с использованием катализатора Груббса [414].



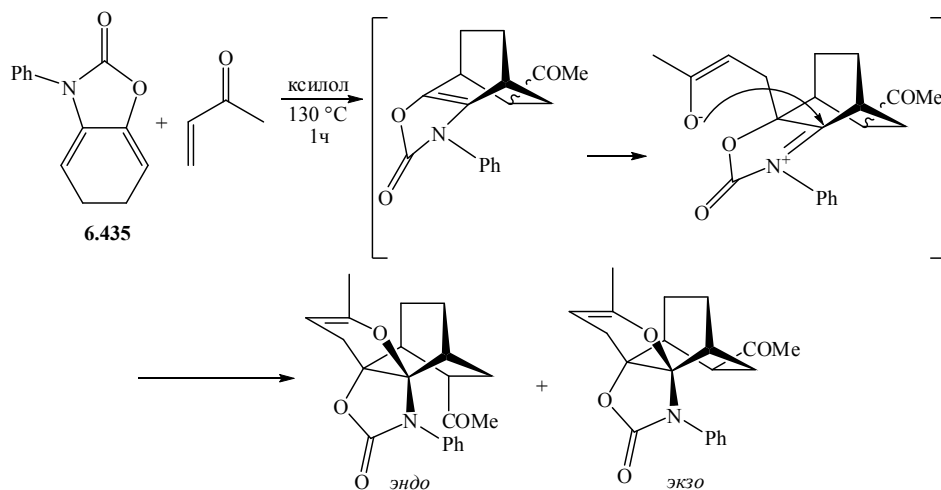
Этим же методом получены и другие гетероциклические системы (**6.433**, **6.434**) [415; 416].



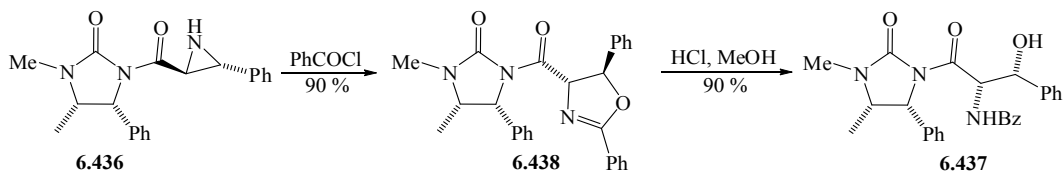
Превращения оксазолидинонов сопровождаются изменением размера и характера гетероцикла [320; 417].



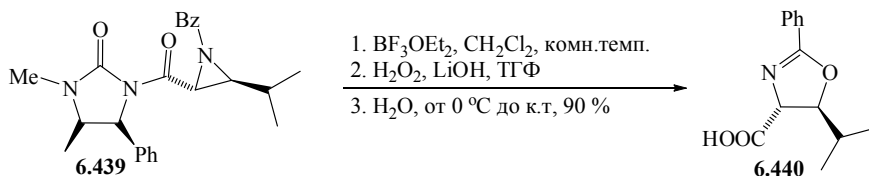
Новые возможности создания полициклических систем обнаружили бициклические оксазолидиноны с сопряженными двойными связями (**6.435**), вступающие в реакции циклоприсоединения (Дильса – Альдера) в тандеме с присоединением по Михаэлю [270].



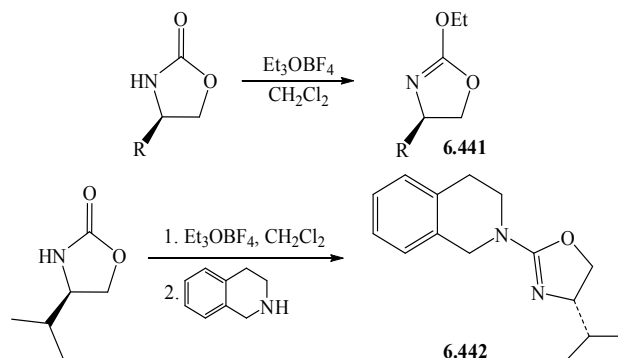
Раскрытие азиридинового цикла в соединении (**6.436**) с участием кислородно-го атома карбонильной группы реагента предложено в качестве оптимального пути синтеза вицинального аминоалкоголя (**6.437**). Весьма показателен хемоселективный гидролиз оксазолинового фрагмента с сохранением имидазолидинона в структуре (**6.438**) [26; 418–421].



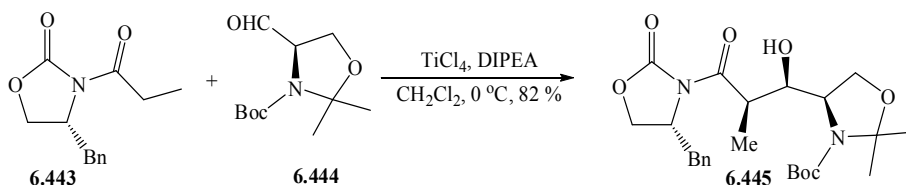
Для сравнения приведем данные о превращении N-ацилазиридина (**6.439**) в оксазолин, индуцированном кислотой Льюиса с последующим раскрытием имидазолидинонового фрагмента в щелочной среде [31; 422; 423]. Получение *транс*-оксазолина (**6.440**), известного как интермедиат Омур и Смита, происходит, возможно, по S_{Ni} -механизму [423].



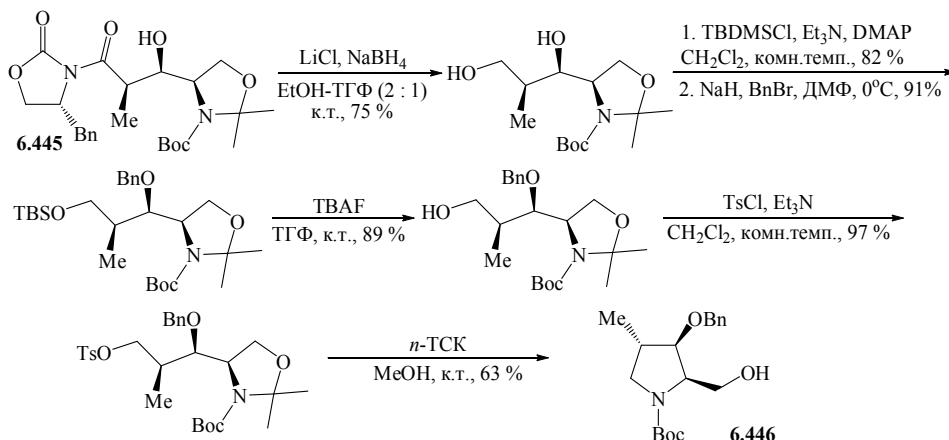
Превращение оксазолидинонов в оксазолины (**6.441**, $\text{R} = \text{Me}$, Et , $i\text{-Pr}$, Ph , Bn , CO_2Me , **6.442**) отражено в [32; 424].



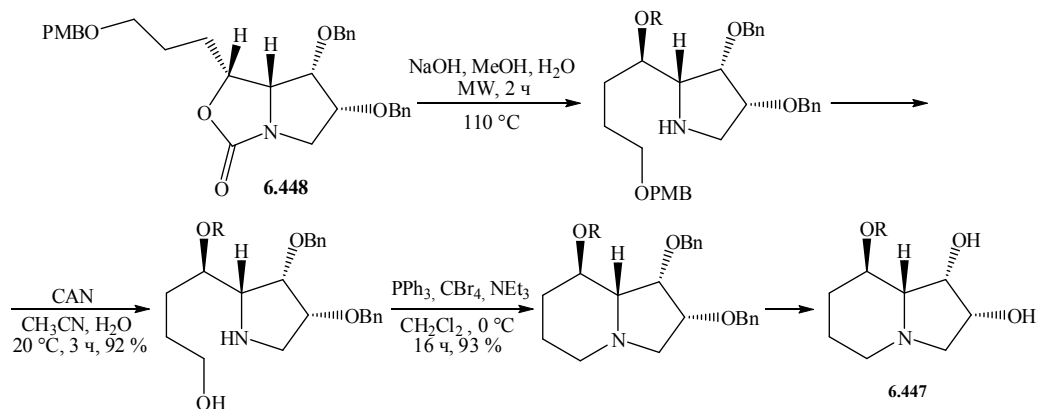
Разработка стратегии синтеза сильного противоракового и антибактериального средства оксазоламицина началась с изучения взаимодействия (*R*)-оксазолидинона (**6.443**) и (*R*)-альдегида Гарнера (**6.444**) [425]. Разработаны пути введения азетидинового фрагмента [426].



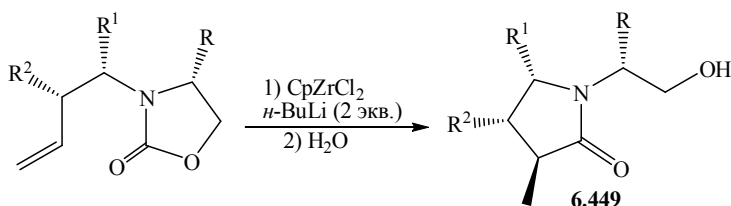
Позднее соединение (**6.445**), включающее два связанных друг с другом гетероцикла (оксазолидин и оксазолидинон) было превращено в пирролидин (**6.446**) – ценное звено в синтезе оксазоламицина [425].



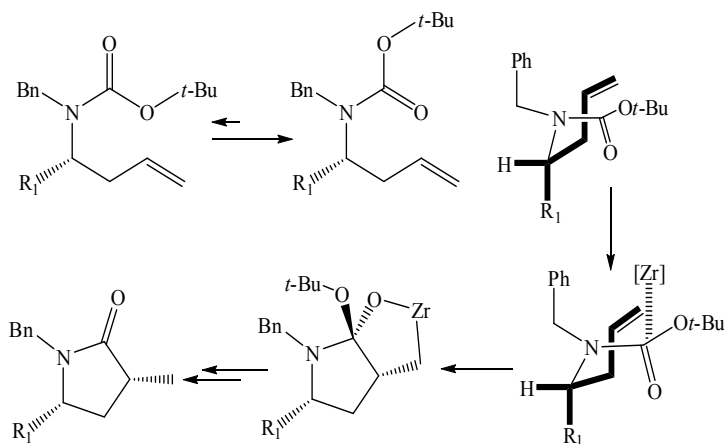
В [427] описан асимметрический синтез природного противоракового агента (-)-сваинсонина (**6.447**); один из путей основан на превращении оксазолидинона (**6.448**).



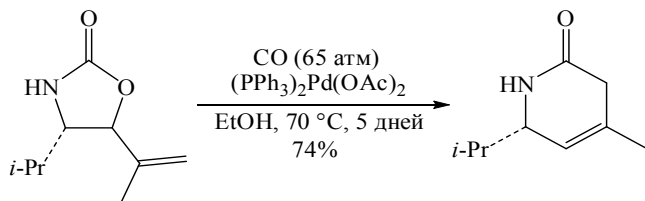
В работе [30; 428] описано получение замещенных пирролидинонов (**6.449**, R = H, Ph, R¹ = *i*-Pr, Ph, CH₂OBn, R² = Me, Ph) в присутствии циркониевых катализаторов. Показано, что вместо оксазолидинонов могут быть использованы их предшественники N-3-алкенилкарбонаты.



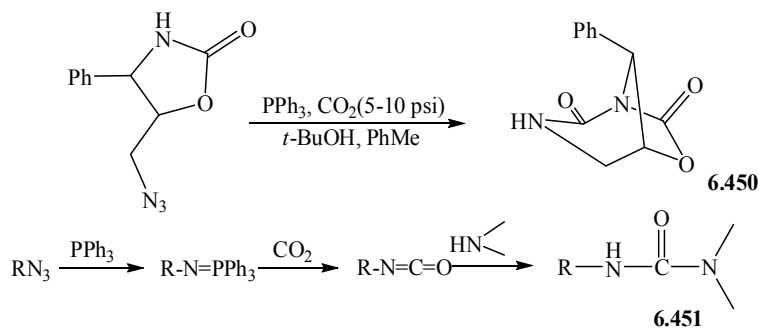
Для последнего превращения представлен возможный механизм реакции [429].



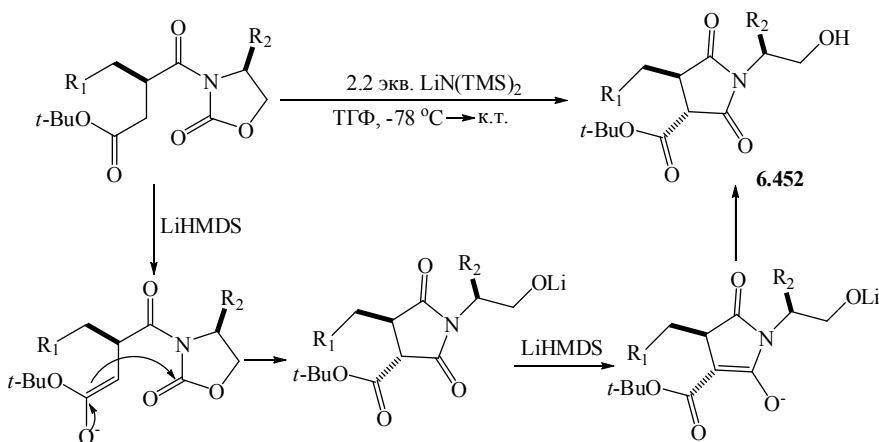
Лактамы получают каталитическим карбонилированием 5-винилоксазолидин-2-онов [428].



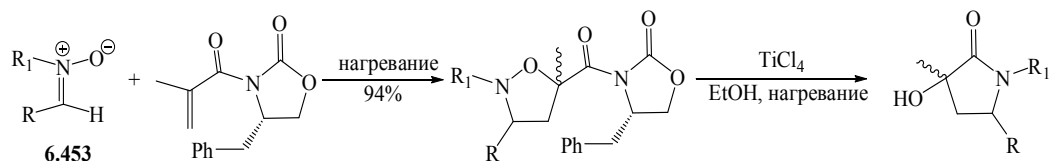
В работе [430] описано получение мочевины (**6.450**, **6.451**).



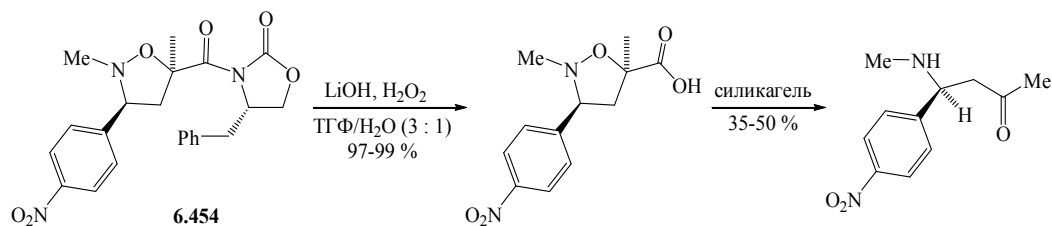
Предложен метод синтеза имида (**6.452**) [431].



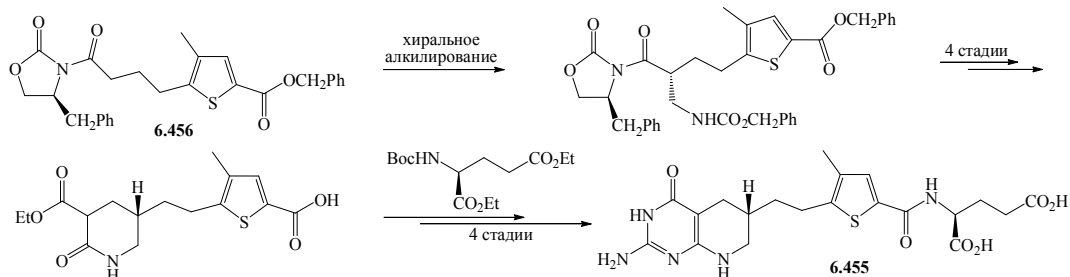
Известно исследование, посвященное введению в структуры N-ацилоксазолидин-2-онов изоксазолидинового фрагмента. С этой целью осуществлено [3+2]-циклоприсоединение нитронов (**6.453**, R = Me, Bn) к (S)-(-)-4-бензил-N-метакрилоил-2-оксазолидинонам [432].



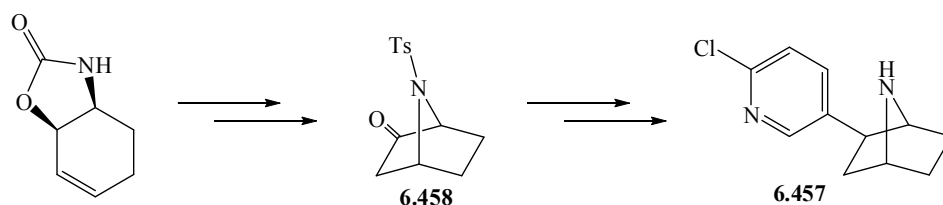
Оксазолидиноновый цикл в системах (**6.454**), как и других подобных структурах, легко подвергается гидролизу в специальных условиях:



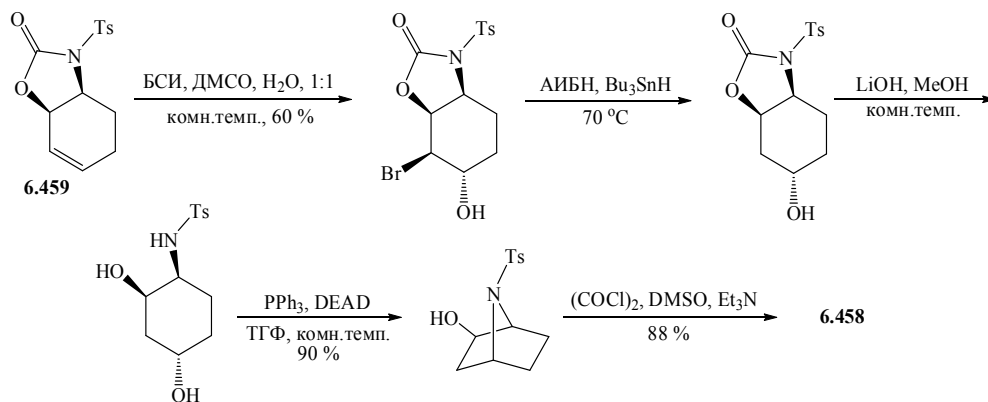
В синтезе ингибитора GARFT (glicinamide ribonucleotide formyl transferase, пептирекса **6.455**) ключевая стадия включает использование в качестве хирального предшественника 4-бензил-2-оксазолидинона (**6.456**) [433].



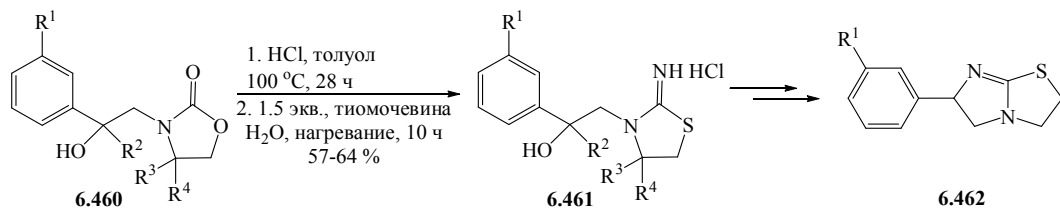
Одно из ценных достижений химии оксазолидинонов состоит в разработке пути синтеза алкалоида ($\pm$)-эпibatидина (**6.457**) на основе циклогексадиена. В работе выделена основная стадия процесса – внутримолекулярная циклизация 1-амино-2,4-дигидроциклогексана [434].



Показано, что оптимальный путь синтеза кетона (**6.458**) – бромгидратация соединения (**6.459**) [435; 436], после которой селективно удаляют атом брома [434].

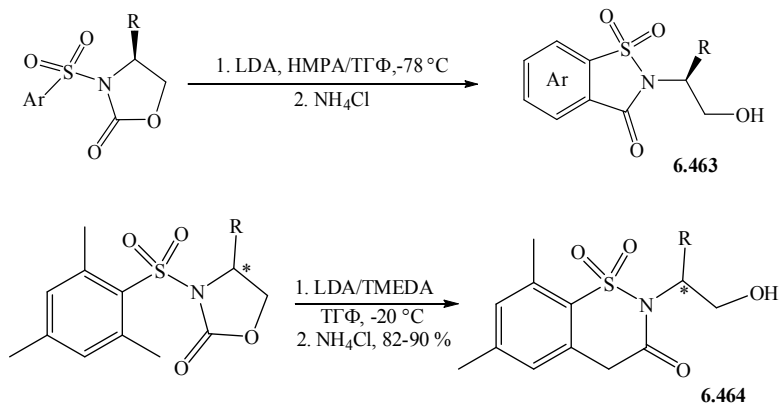


Описаны случаи превращения оксазолидинонов в N,S-содержащие гетероциклические системы. Соединение (**6.460**, R¹ = H, NO₂, R², R³, R⁴ = H, Me) превращено в результате взаимодействия с хлористым водородом и тиомочевинной в воде в тиазолин (**6.461**) и далее в тетраимизол (**6.462**, R¹ = H) и нитраимизол (**6.462**, R¹ = NO₂), препараты с выраженным антигельминтным действием [437; 438].

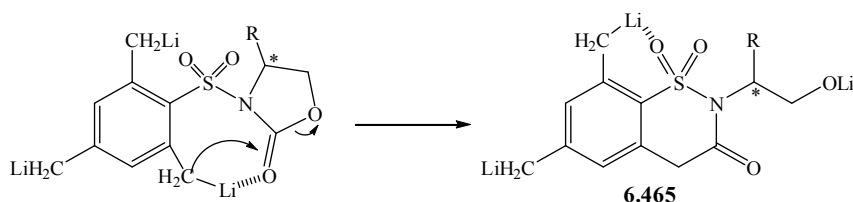


Хиральные 3-N-арилсульфонилоксазолидин-2-оны, полученные на основе L-аминокислот, взаимодействуют с литийорганическими соединениями в безво-

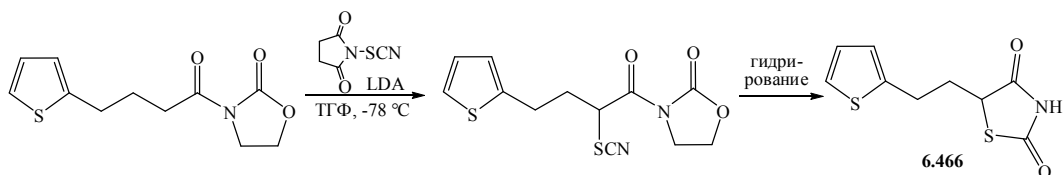
дном ТГФ и превращаются в оптически активные бензизотиазолинон-1,1-диоксид (**6.463**) и нафтилизотиазолинон-1,1-диоксид (**6.464**) с хорошими выходами [439; 440].



В [441] показана возможность получения новых хиральных 1,2-бензотиазин-3-он-1,1-диоксидов (**6.465**, R = Ph, Bn, *i*-Pr, *i*-Bu, *s*-Bu). Роль литиирования субстрата следует из приведенной ниже схемы:

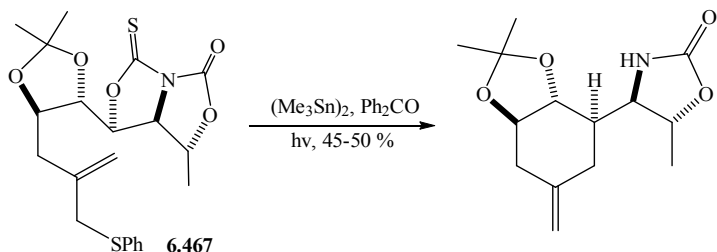


Синтез 5-замещенных и 5,5-дизамещенных 2,4-тиазолидинонов (**6.466**) проведен с промежуточным электрофильным α -тиоционированием хиральных и ахиральных N-ацилированных оксазолидин-2-онов [442]:



Замещённые оксазолидин-2-оны служат основой для конструирования разнообразных карбоциклических фрагментов. Учитывая значительный интерес к синтезу азиридинов с использованием N-дифенилфосфинилимина, авторы [443] изучили взаимодействие этого реагента с хиральными енолями, полученными из оксазолидинов.

Циклогексановый фрагмент образован в результате деградации гетерополициклической системы (**6.467**) в условиях фотолиза в присутствии бензофенона [412].



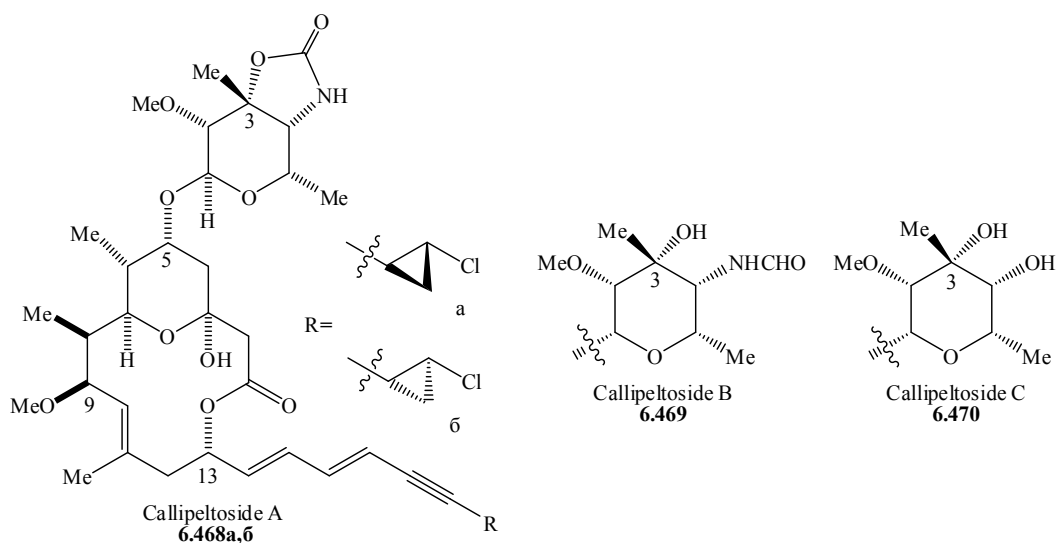
6.7. ПУТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОКСАЗОЛИДИН-2-ОНОВ

6.7.1. Оксазолидиноны в химии природных соединений

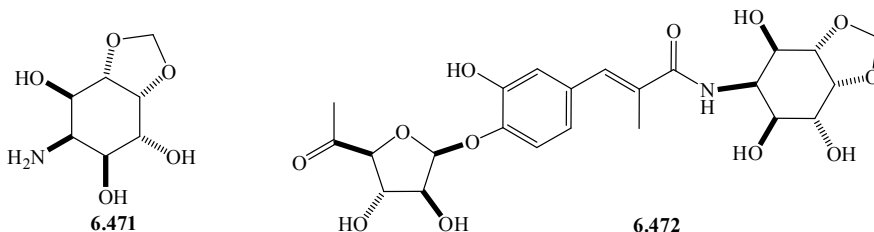
Синтез большого числа природных соединений, особенно энантиомерно чистых, основан в современной органической химии на использовании оксазолидиноновых интермедиатов. Об этом свидетельствует ряд работ, касающихся химического поведения и использования этой группы соединений [16; 17; 22; 26–33; 444].

Природные макролиды, включающие оксазолидиноновые фрагменты, содержатся среди морских продуктов [27; 373; 445–447]. Многие из них проявляют противоопухолевую активность. Хиральные оксазолидины используют в лабораторном микросинтетическом модуле для получения соединений различных классов [448].

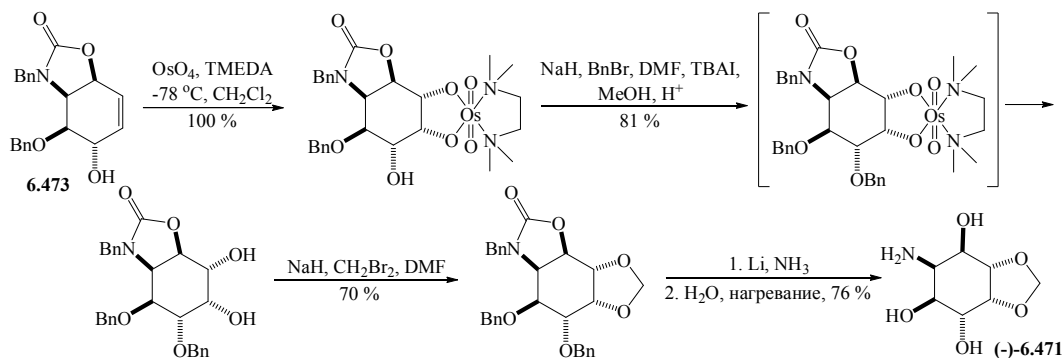
В ряде случаев оксазолидиноны получали для определения стереохимических особенностей природных аминокислот, например алкалоид Tyroscherin [446], Miyarolide [445]. Предприняты попытки синтеза 14-членных макролактонов (**6.468**, **6.469**, **6.470**) [373; 449].



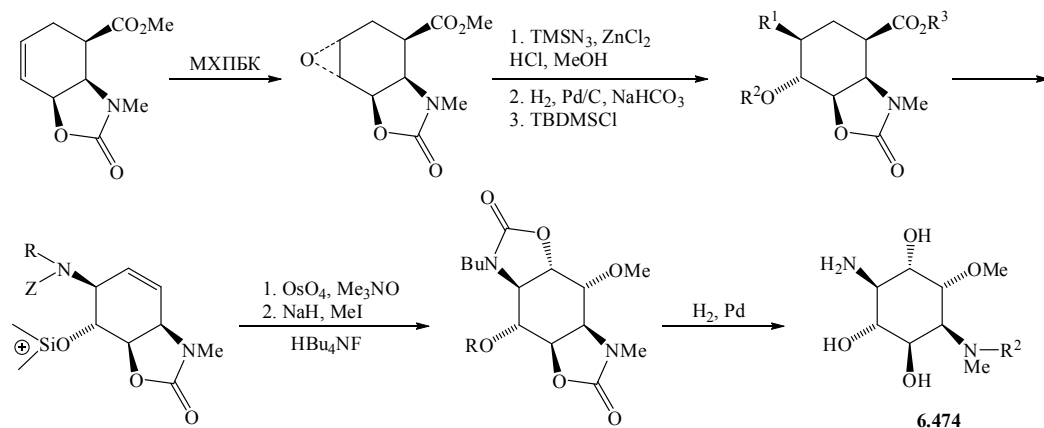
С трансформацией оксазолидинонов связано получение многочисленных природных соединений, при этом неоднократно обнаружены соединения с антибиотической активностью. В [450] через оксазолидиноновые интермедиаты проведен энантиоселективный синтез аминокислоты (**6.471**), включенной в качестве ядра в структуру антибиотика гидромицина (**6.472**).



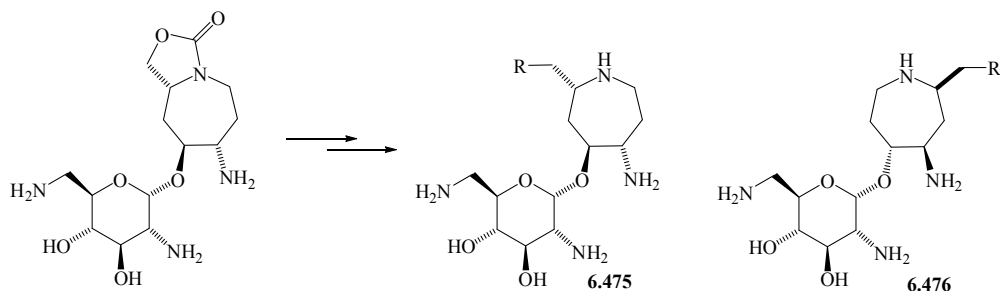
Антибиотик гидромицин (**6.472**) активен по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям, является ингибитором пептидилтрансферазы. В качестве ключевой стадии синтеза аминокислоты (**6.471**) использовано окисление 2-оксазолидинона (**6.473**) тетраоксидом осмия.



В некоторых аспектах приведенный синтез сходен с энантиоселективным получением антибиотика (-)-фортамина (6.474), открытого в 1977 г. [451]. Более ранние синтезы (±)-фортамина и (±)-2-деоксифортамина описаны в [452], синтезы виценисамина и кедаросамина – в работе [324].

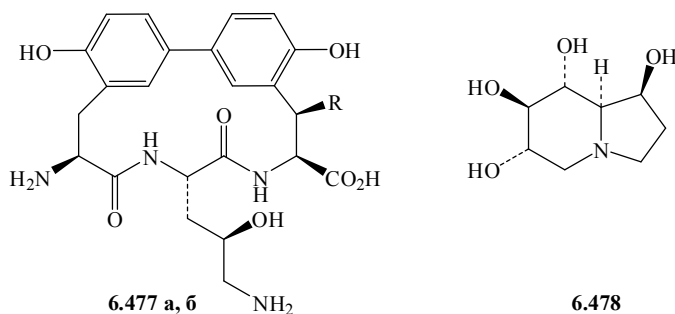


Разработан рациональный дизайн азепан-гликозидных антибиотиков (6.475, R = Cl, F, NH₂) мишенью действия которых являются бактериальные рибосомы [325]. Установлена связь структуры и биологической активности антибиотиков, среди которых найдены региоизомеры (6.475, 6.476), диастереоизомеры и производные [325].

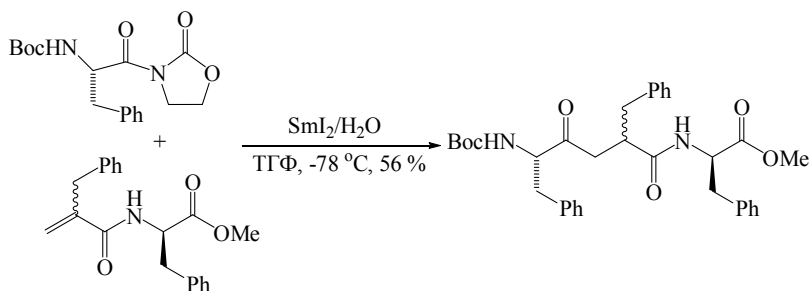


С использованием 2-оксазолидинонов в качестве интермедиатов получены бифеномицины А и В (6.477 а, б, R = OH, H), обладающие исключительно высокой антибиотической активностью против грамположительных, а также β-лактамрезистентных бактерий [255]. Индолизидиновый алкалоид кастаноспермин (6.478), выделенный впервые из *Castanospermum australe*, получен синтетическим превращением замещенного оксазолидинона [320]. Это соединение –

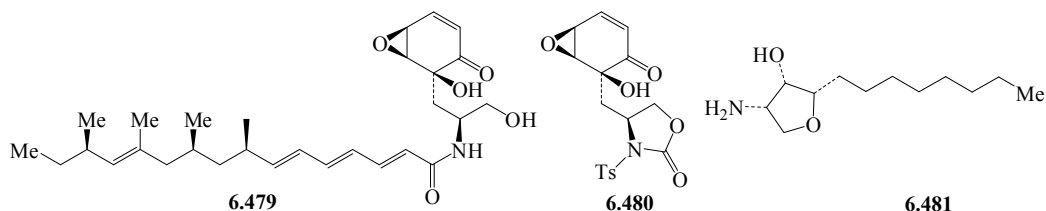
ингибитор некоторых глюкозидаз и предназначен для лечения вирусных инфекций, рака, диабета, он обнаружил противовоспалительные и иммуносупрессантные свойства.



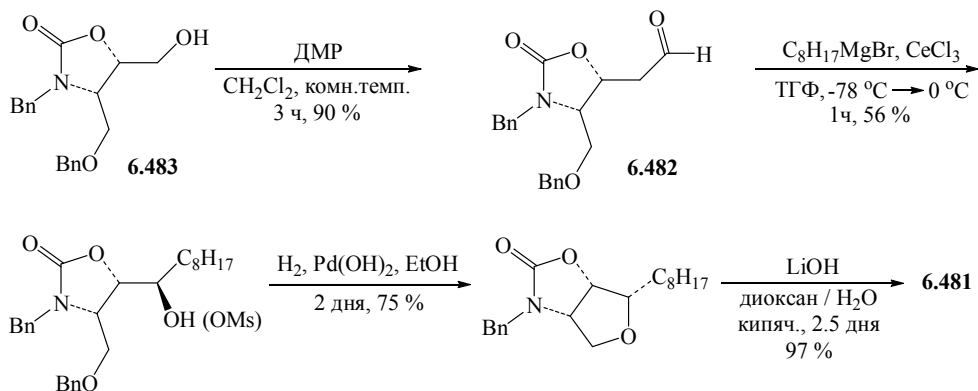
В работе [396] представлен новый метод получения пептидилкетонов, включающий инициируемое $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$ сочетание оксазолидинонов с электронодефицитными алкенами. Полученные в итоге производные пептидов являются кетометиленовыми изостерами глицинсодержащих пептидов; предложенный метод является сочетанием двух небольших пептидов путем формирования С–С-связи. Пептидилкетоны представляют собой важный класс негидролизующихся пептидных изостеров, проявляющих широкий спектр биологической активности. Это эффективные ингибиторы метаболических протеаз, стабильные аналоги ди- и трипептидных переносчиков и ингибиторы пептидилглицин- α -имидирующей монооксигеназы [396].



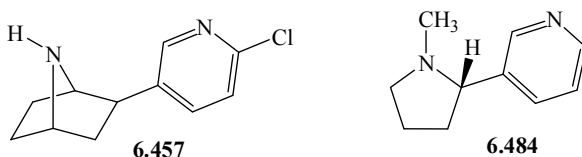
Природное вещество сцифостатин (**6.479**) синтезировано в 2006 г. в энантиомерно чистой форме на основе эпоксида (**6.480**) [69].



Соединение (**6.481**, жаспин В) обладает антимитогенным эффектом [57]. Оно синтезировано на основе альдегида (**6.482**), который получен окислением карбинола (**6.483**) в мягких условиях, препятствующих эпимеризации *цис*-оксазолидона в *транс*-изомер [57; 323].



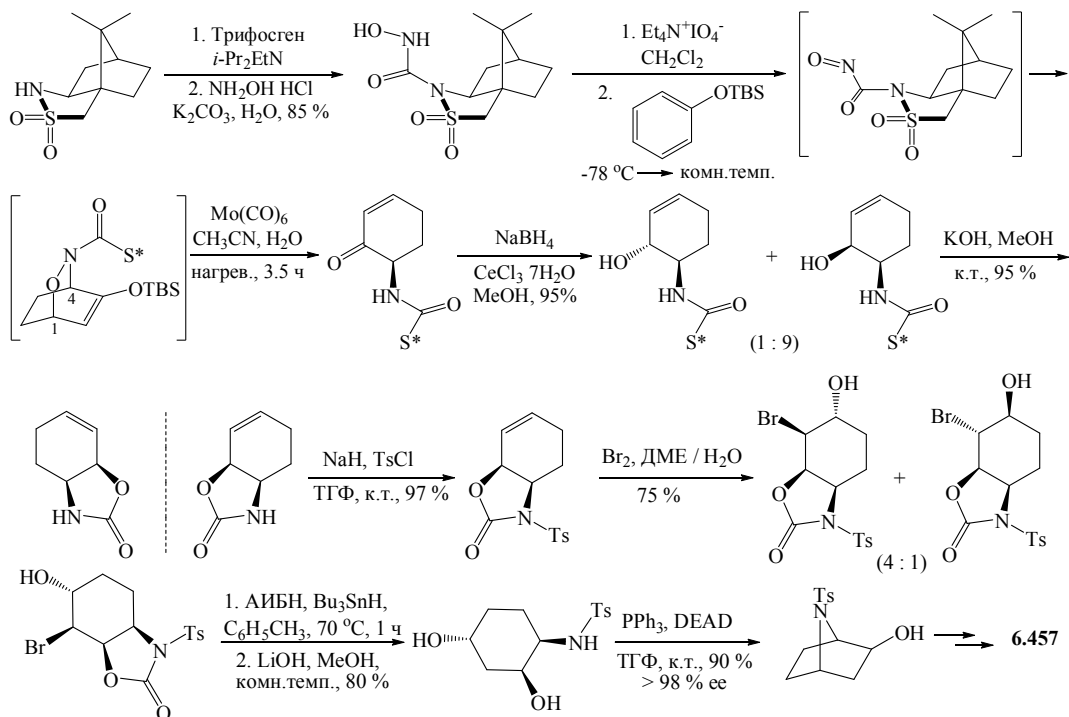
Принципиально важна разработка путей синтеза алкалоида эпибатидина (6.457), имеющего структурное сходство с никотином (6.484).



Эти исследования приобрели актуальность после 1992 г., когда Дали с сотр. [453] впервые выделили эпибатидин из экстракта кожи эквадорской ядовитой лягушки *Epipedobates tricolor*. Биологические испытания показали, что эпибатидин (6.457) является высокоселективным лигандом для никотинацетилхолинового рецептора и проявляет свойства мощного неопиоидного анальгетика, превышающего противоболевое действие морфина в 200–500 раз [453; 454]. Агенты этого типа рассматриваются также в связи с проблемами возрастной нейродегенерации, к которым относятся болезни Альцгеймера, Паркинсона, деменция Леви [455].

Открытие соединений, способных эффективно подавлять как острую, так и хроническую боль без возникновения побочных эффектов лекарственной зависимости, – одна из важных задач современной медицинской химии. Более того, разработка селективных агонистов никотинацетилхолинового рецептора (nAChR) – весьма современная задача создания противоболевых средств. Давно известны анальгетические свойства никотина (6.484), однако ряд побочных эффектов, возникающих в желудочно-кишечном тракте и сердечно-сосудистой системе, делает его терапевтически непригодным [456].

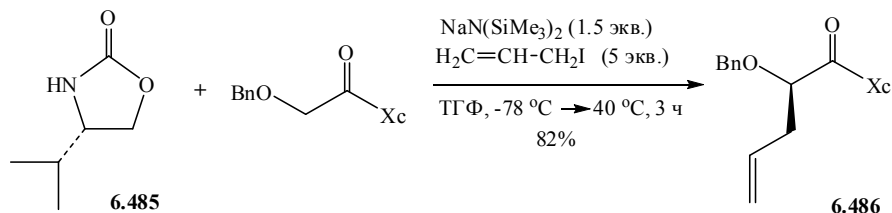
С 1992 г. был разработан ряд синтетических подходов к эпибатидину [454; 457], одновременно проводились исследования по синтезу многочисленных аналогов этого соединения, в том числе с размещением атома азота в других положениях ригидного бициклического каркаса. К настоящему времени появились обзорные работы, посвященные отдельным вопросам химии азанорборнанов – обзоры Труделла и Чена [454], Андерсона и Брандта [458], Плюмета с сотр. [459], работа Толстикова с сотр. [455]. Разработан метод синтеза рацемического эпибатида [434]. В 2000 г. предложен путь синтеза природного (-)-эпибатида с использованием диастереоселективной реакции Дильса – Альдера ($S^* = (+)$ -камфорсультам) [460].



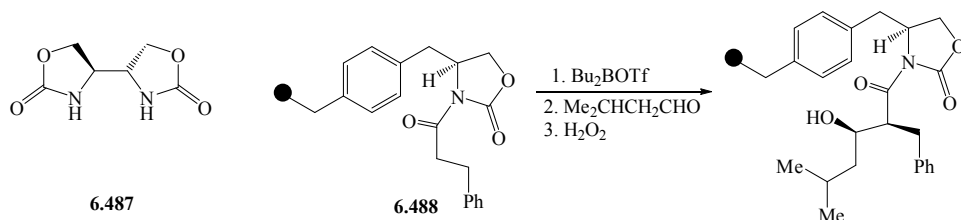
6.7.2. Вспомогательные агенты для проведения химических реакций

2-Оксазолидиноны широко используют в качестве хиральных агентов в широком спектре реакций (алкилирования, альдольной конденсации, реакций диенового синтеза и др.), направленных на стереоселективный синтез важных реагентов, природных соединений, фармпрепаратов [218; 461; 462].

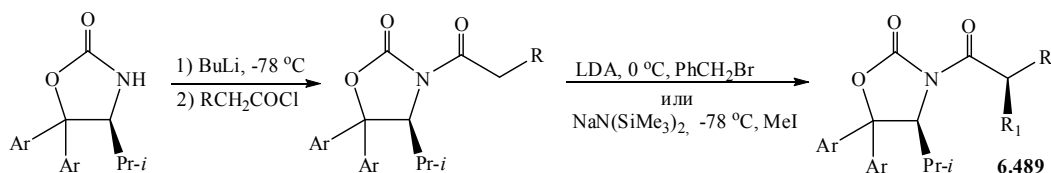
В работе [463] в роли вспомогательного реагента испытано соединение (6.485), обеспечившее успешный синтез аллилсодержащих продуктов (6.486). Роль вспомогательных реагентов Эванса невозможно переоценить [345; 388; 394; 464; 465].



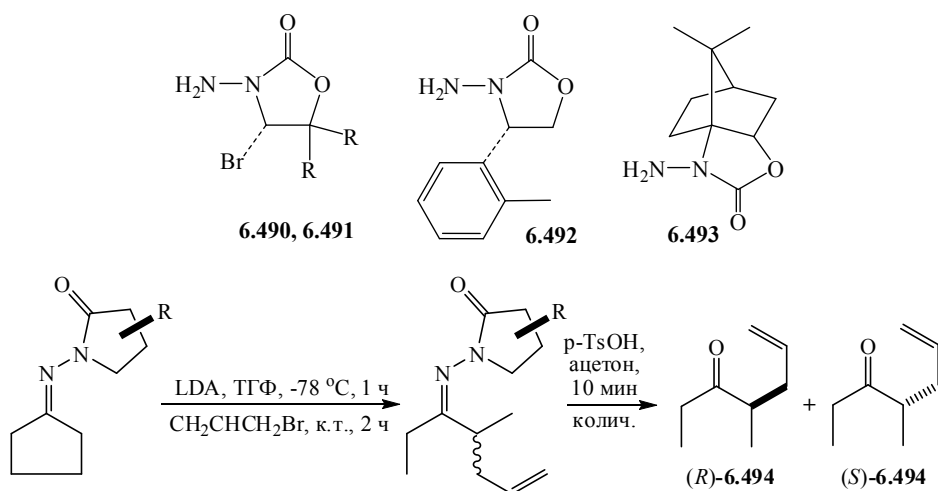
Среди лигандов, способствующих гидросилилированию и аллильному замещению, отмечен бис-оксазолидинон (6.487) и его аналоги [466–468]. Хотя асимметрический синтез на твердых носителях развит недостаточно, примером хирального линкера является соединение (6.488), пригодное для энантиоселективного метода получения альдоля [469].



В качестве эффективных хиральных вспомогательных веществ названы 4-замещенные 5,5-диарилоксазолидин-2-оны (**6.489**) [76].



В 2008 г. разработан метод простого и эффективного асимметрического α -алкилирования и α,α -бисалкилирования ациклических кетонов с использованием хиральных N-аминоциклических карбаматгидразонов [470]. Из циклических карбаматов (**6.490–6.493**, R = H, Ph) получают гидразоны, которые в результате аллилирования и удаления хирального вспомогательного фрагмента дают кетоны (*R*)- и (*S*)-**6.494** в соотношении 76 : 24 – 96 : 4.



Эванс с сотр. [464] установили высокую диастереофасную селективность в асимметрических реакциях циклоприсоединения ацильных производных *E,E*-триен-оксазолидинонов (табл. 6.4).

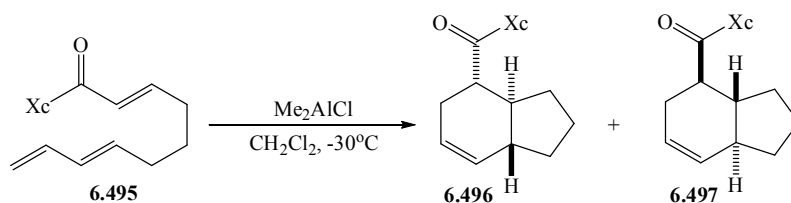
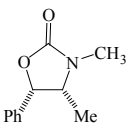
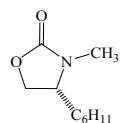


Таблица 6.4

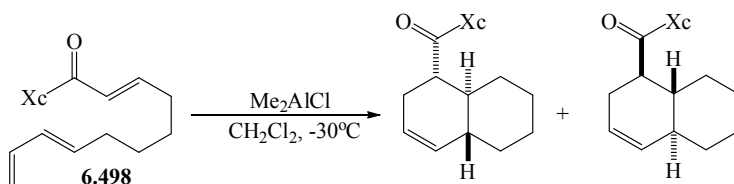
Влияние характера заместителя (X_c) на состав продуктов циклизации

Хиральный предшественник (X_c)	Триен (6.495)	Выход аддукта	Соотношение соединений 6.496 : 6.497
 R = <i>i</i> -C ₃ H ₇ (а), CH ₂ Ph (б)	6.495 а 6.495 б	60 % 73 %	83 : 17 95 : 5

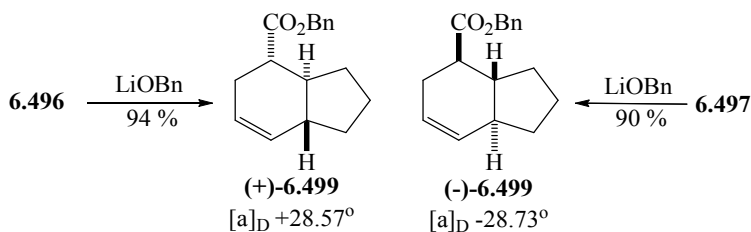
Окончание табл. 6.4

Хиральный предшественник (Xc)	Триен (6.495)	Выход аддукта	Соотношение соединений 6.496 : 6.497
	6.495 в	70 %	15 : 85
	6.495 г	65 %	3 : 97

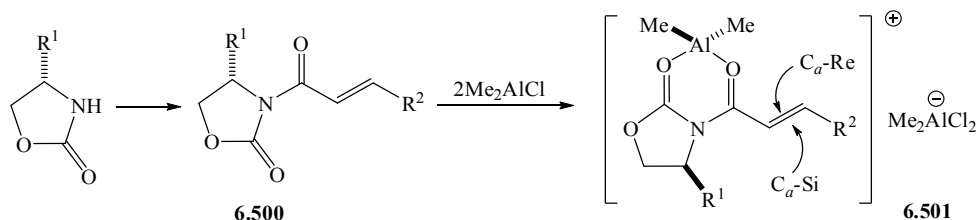
Еще более высокая стереоселективность обнаружена в реакции триена (6.498).



Потеря хирального оксазолидинового фрагмента соединениями (6.496, 6.497) приводит, как и следовало ожидать, к энантиомерам (+)- и (-)-6.499.



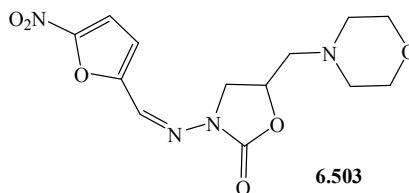
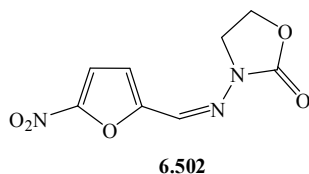
Исключительную диастереофасность Эванс с сотр. пояснили на примере комплексообразования соединения (6.500) с тем же катализатором (Me_2AlCl); устойчивость комплексов (6.501) в случае альтернативных атак существенно зависит от характера заместителей R^1 и R^2 [464].



6.7.3. Биологическая активность замещенных оксазолидин-2-онов

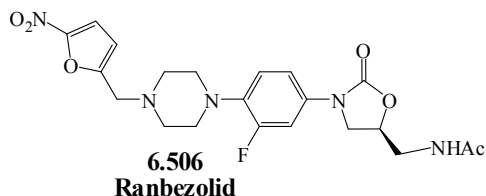
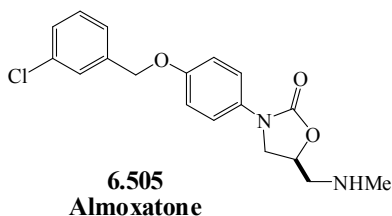
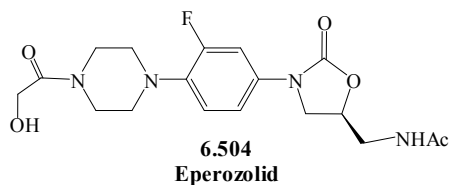
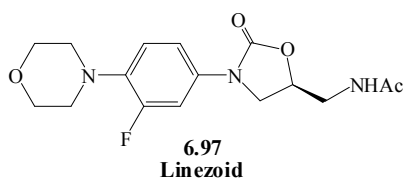
Фармакологическая активность оксазолидин-2-онов многообразна – антибактериальная, противовирусная; среди их производных найдены антибиотики, аналоги пилокарпина, а также соединения с антимиотогенным и адренергическим действием.

Из известных антибактериальных препаратов фуразолидон (**6.502**) и фуразолин (**6.503**) включают 2-оксазолидиноновый фрагмент [471].



Фуразолидон (**6.502**) эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Наиболее чувствительны к нему возбудители дизентерии, брюшного тифа и паратифов. Обладает противотрихомонадной активностью; устойчивость к нему микроорганизмов развивается достаточно медленно. Фуразолидон эффективен в отношении ряда бактерий, резистентных к антибиотикам и сульфаниламидам [471; 252].

В последние десятилетия развитие устойчивости по отношению к бактериальному воздействию стало серьезной клинической проблемой. Достойным ответом и одним из самых значимых достижений медицины признано впервые за последние 30 лет появление принципиально нового класса антибиотиков [472; 473]. Первый представитель класса оксазолидиноновых антибиотиков линезолид (Zyvox[®], Zyvoxid[®], Zyvoxam[®], **6.97**) прошел апробацию и лицензирование для клинического использования в апреле 2000 года. Его создание оценено как прорыв в лечении пациентов с тяжелой инфекцией и отмечено в 2003 г. международной премией Галена [474]. Среди наиболее известных представителей антибиотиков этой группы эперезолид (**6.504**), алмоксатон (**6.505**) и ранбезолид (**6.506**).



Линезолид (**6.97**) пригоден для терапии инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными кокками. Препарат подавляет бактериальный синтез — этим отличается от других антибиотиков, ингибирующих последнюю стадию синтеза бактериального белка [475]. Препарат эффективен против стафилококковых бактерий, устойчивых к действию пенициллина, является прекрасной альтернативой ванкомицину при лечении детей [476], прекрасно проявил себя при лечении туберкулеза [477]. Оксазолидиноны активны в ряде случаев против грамотрицательных бактерий [478; 479].

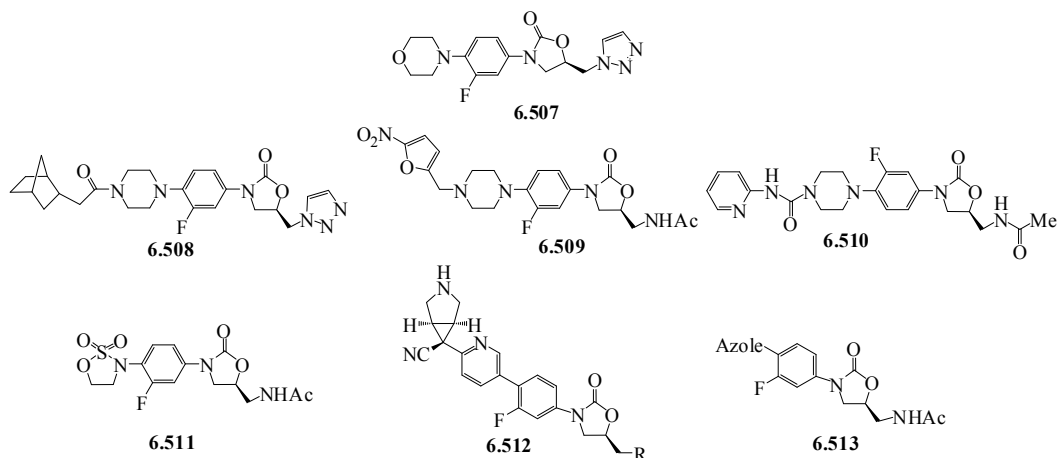
В работах [267; 477] приведены альтернативные пути синтеза и пути метаболизма линезолида (**6.97**). В течение прошедшего со дня открытия десятилетия

опубликован ряд обзорных работ: Д. Хатчинсона (2003) [480], М. Барбахина и Ч. Форда (2003) [205], М. Бук (2003) [476], Р. Моллеринга (2003) [481], Т. Мухтара и Г. Райта (2005) [37], Р. Суда с сотр. (2006) [482], О. Буркхардта с сотр. (2007) [483], Р. Манфреди (2007) [484], М. Абдоуи (2007) [485], К. Сривастави с сотр. (2008) [38], К. Кайзера с соавт. (2007) [477], Ванга (2008) [136], М. Редди (2010) [486]. В работах [377; 205] найдена взаимосвязь структуры с активностью линезолида (**6.97**).

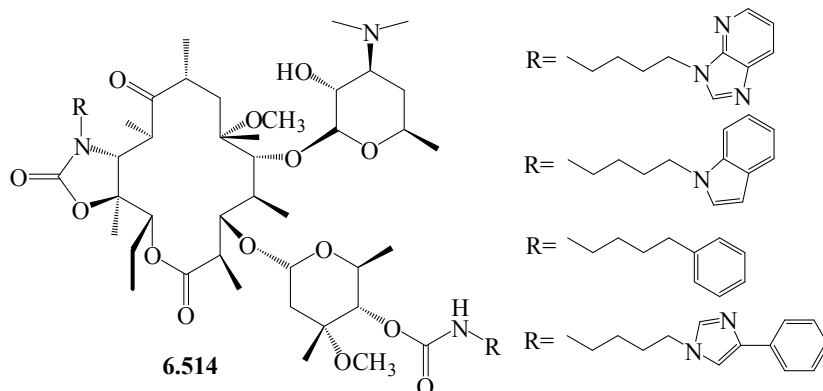
Активные соединения типа линезолида должны содержать арильную группу в оксазолидиноновом цикле и обладать специфической стереохимией при C-5. Атом фтора в ароматическом ядре увеличивает активность и улучшает биодоступность, но этот фактор не считается критичным. Морфолиновый остаток в *n*-положении гарантирует достаточную безопасность соединения. Схема оксазолидинонового фармакофора, построенная исходя из данных о благоприятных терапевтических возможностях, была тщательно доработана исследователями.

Поскольку известна способность бактерий постоянно приспосабливаться к новым антибиотикам, ученые постоянно совершенствуют структуру молекул лекарственных соединений и включают в них новые фармакофорные фрагменты. Полученные новые N-арилоксазолидиноны [487–490], рацемические N-пиридин- и N-пиримидиноксазолидин-2-оны [198], изучены аналоги с размещением арильной группы у C⁴ гетероциклического фрагмента [109]. Противобактериальные лекарственные средства найдены среди замещенных трициклическими индолами оксазолидинонов [491–494], а также среди нитроимидазооксазолов [495; 496].

Важный этап связан с синтезом пиперазинсодержащего эпerezолида (**6.504**) и его аналогов [407; 497–499], систем с триазиоловым остатком (**6.507**) и норборнано-вым фрагментом (**6.508**) [500; 501]. Получены фурансодержащие (**6.509**) [473] и другие гетероциклические системы (**6.510**) [497], (**6.511**) [408], (**6.512**, **6.513**) [406], а также см. [405; 463; 502–510].

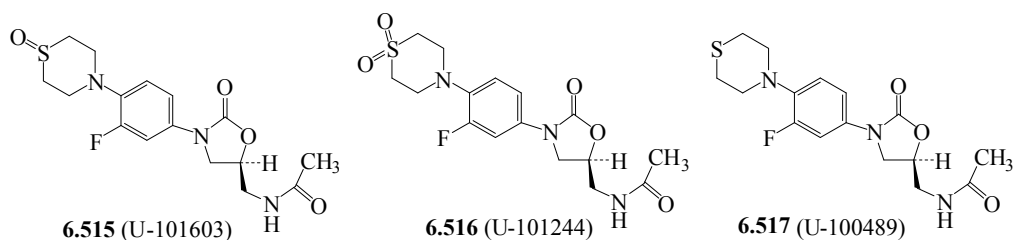


В [511; 512–515] описаны и тщательно исследованы азолы, в которых присутствуют ядра пиррола, пиразола, имидазола, 1*H*-1,2,3-триазола, 2*H*-1,2,3-триазола, 1*H*-1,2,4-триазола, 2*H*-тетразола, 1*H*-тетразола, а также N-оксиды [516; 517]. Антибиотики найдены среди сульфоксидсодержащих оксазолидинонов [518] и их кислородсодержащих аналогов. Сильная антибактериальная активность была обнаружена в ряду макролидов (**6.514**), родственных эритромицину и содержащих фрагмент оксазолидин-2-она [53; 251].

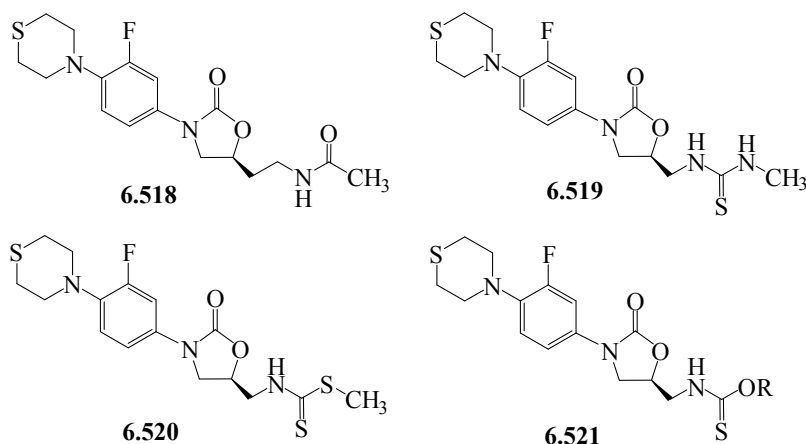


Широчайший диапазон антибактериального действия оксазолидинонов предопределяет их успешное использование для лечения разнообразных болезней. Известны случаи трансдермального применения оксазолидинонов [479]. Зпатентованы способы лечения инфекционных заболеваний мягких тканей, кожи, раневых поверхностей с использованием кремов, мазей, гелей, эмульсий.

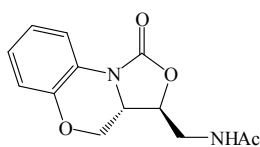
Активные средства против туберкулеза (6.515, 6.516) получены окислением соединения (6.517) [37; 519; 520].



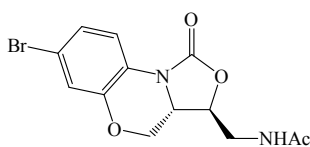
Для сравнения с (6.517) исследованы соединения (6.518–6.521) [521–523].



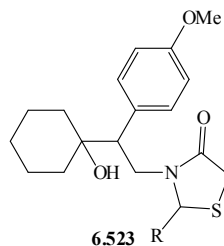
В работе [189] разработан стереоконтролируемый путь синтеза конформационно более жестких структур (6.522 а, б). Антимикробная активность характерна также для далеких аналогов – тиазолидин-4-онов (6.523, R = Ar, фурфурил, 2-бутил-4-хлоримидазол-5-ил) [524].



6.522a

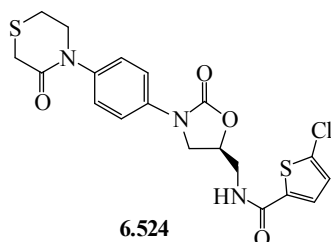


6.522b

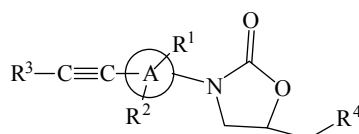


6.523

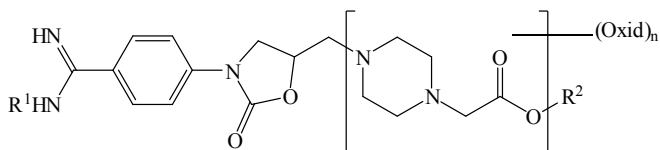
Оксазолидиноны запатентованы как эффективные противовоспалительные средства [525; 526], пригодны для лечения артритов, аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваний, в трансплантологии для борьбы с отторжением пересаженных органов [526], в составе лекарственных средств для профилактики и лечения тромбозов [527], для лечения тромбоэмболических заболеваний [528–530]. Среди последних, предложенных сотрудниками фирмы Байер, известен препарат формулы (6.524). Для лечения артритов, псориаза и бактериальных инфекций пригодны соединения (6.525, A = фенил, 5-членный гетероцикл с 1-2 гетероатомами (N, O, S); R¹, R² = H, Alk, циклоалкил, OH, NH₂, Hal; R³ = Alk, алканойл, карбоксамид, алкилсульфонил и т. д.). Для лечения тромбозов, остеопороза, ишемии, заболеваний сердца и атеросклероза пригоден 2-оксазолидинон (6.526, R¹ = H, ArCO, ArOCO, OH, ArSO₂, R² = H, Bn, Ar) [369].



6.524

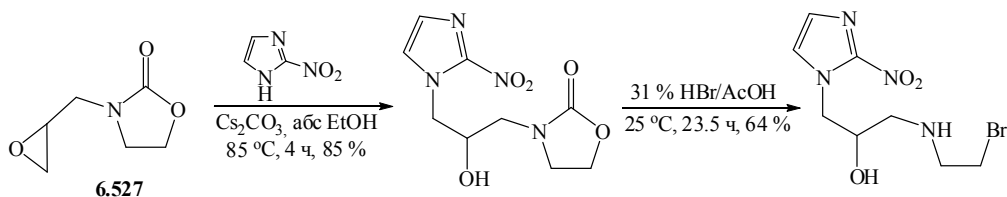


6.525



6.526

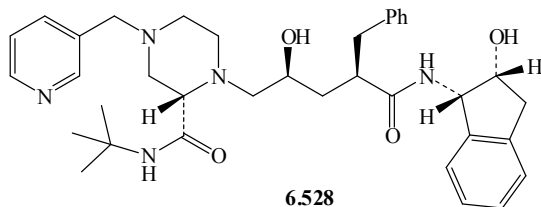
Авторами [368] изучено последовательное раскрытие эпоксидного и оксазолидинонового циклов соединения (6.527), синтезированы продукты, родственные по структуре известным противомикробным и противовирусным препаратам – метронидазолу и орнидазолу.



6.527

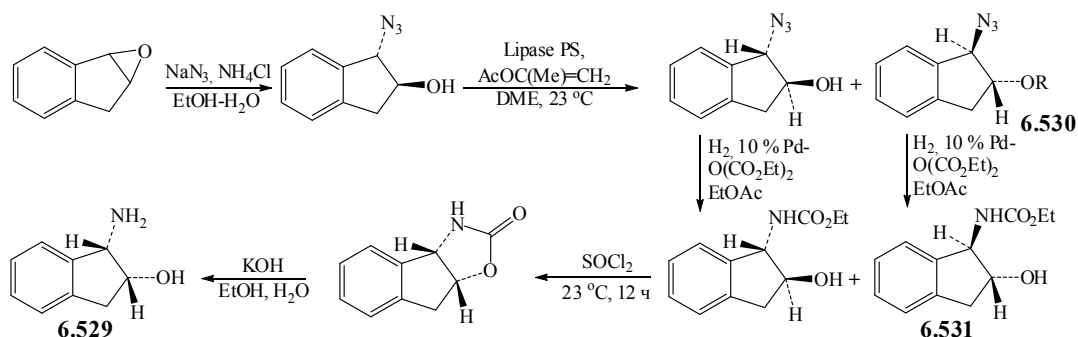
Участие 2-оксазолидинонов в лечении СПИД отражено в [28; 39; 40]. В обзоре [28] обсуждено также использование в этом направлении оксазолинов и оксазолидинонов, производных различных аминспиртов и их оксирановых предшествен-

ников. Весьма значителен вклад химии 2-оксазолидинонов в синтез индинавира (**6.528**) [28; 40], он заключается в получении энантиомерного чистого (1*S*,2*R*)-1-аминоиндан-2-ола (**6.529**), который в молекуле индинавира (**6.528**) рассматривают как эффективный лиганд в составе ингибитора ВИЧ-протеазы.

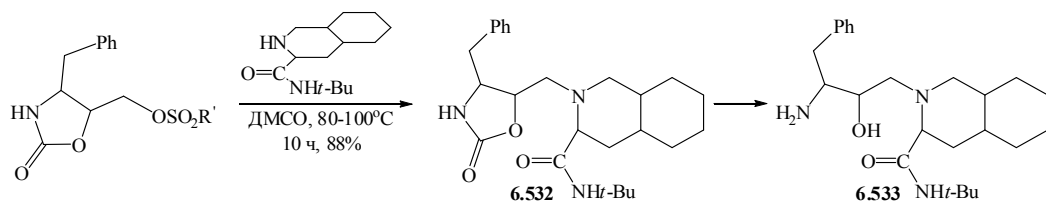


6.528

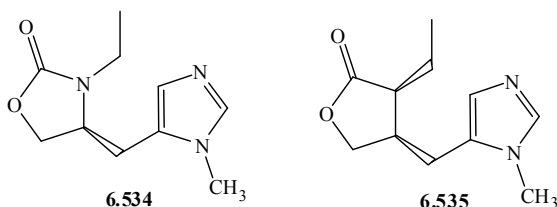
Синтез аминоспиртового фрагмента индинавира включает энзиматическое ацилирование, приводящее к азидоацетату (**6.530**) и неацилированному спирту (**6.531**), последний превращен в циклический уретан и далее в целевой аминоспирт (**6.529**).



В патенте [531] предложено использовать оксазолидинон (**6.532**) с целью получения аминоалкоголя (**6.533**) для профилактики инфекций, вызванных ретровирусами, подобными ВИЧ.



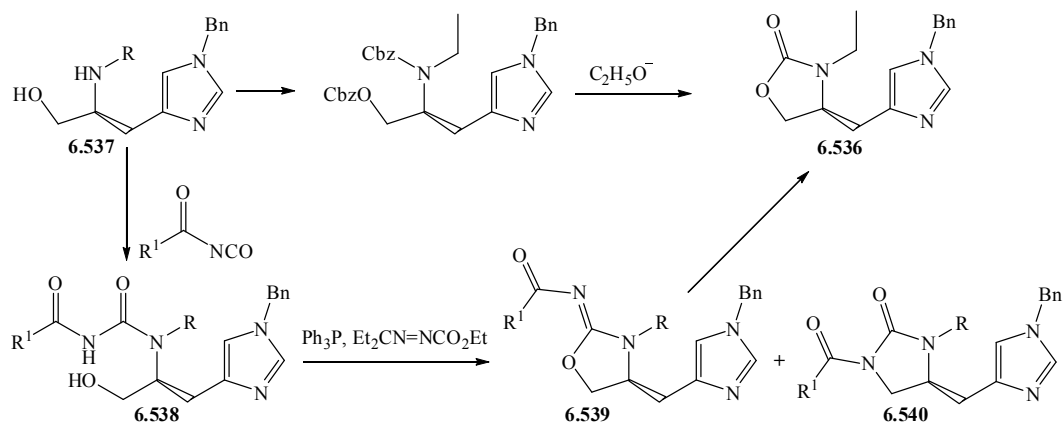
Получен имидазолилоксазолидинон (**6.534**), представляющий собой аналог (+)-пилокарпина (**6.535**), широко применяющегося в офтальмологической практике для снижения внутриглазного давления при глаукоме [532].



6.534

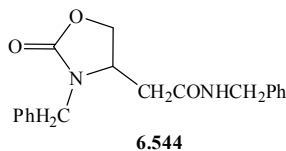
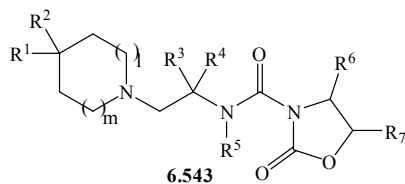
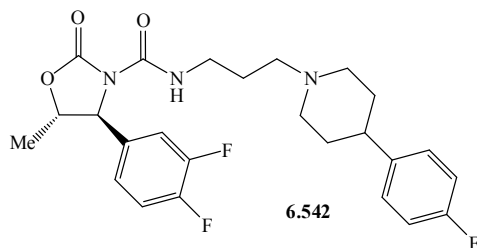
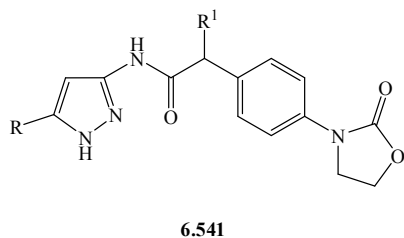
6.535

Предложено два пути синтеза соединения (**6.536**) на основе аминоспирта (**6.537**, R = Et, *t*-Bu). Второй путь (через N-карбонилмочевины (**6.538**)) менее удачен, поскольку наряду с соединением (**6.539**) образуется не содержащий кислородного атома аналог (**6.540**), отношение **6.539** : **6.540** меняется от 56 : 44 до 83 : 17 [532].

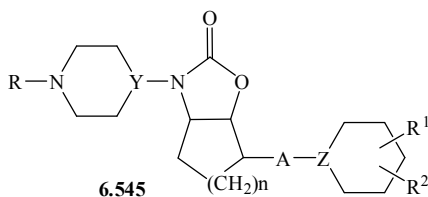


В создании офтальмологических препаратов используются не содержащие консервантов антибиотики оксазолидинонового ряда, например линезолид, в комбинации с α -, β -, γ -циклодекстринами, повышающими растворимость антибиотиков [533].

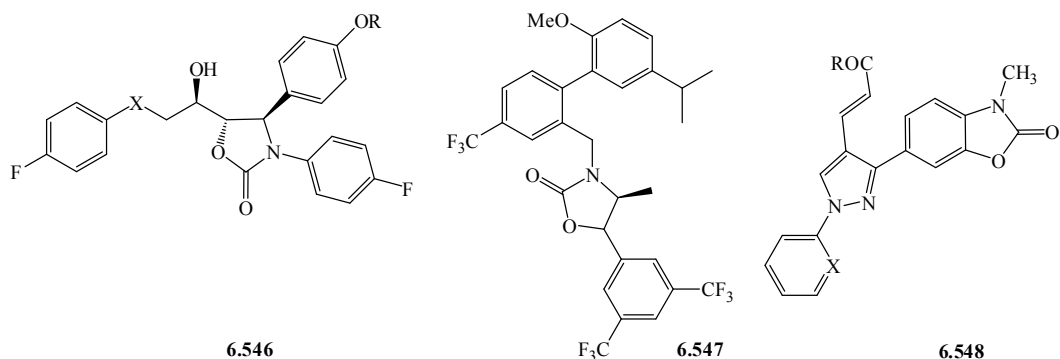
В качестве противоопухолевых средств известны соединения (6.541, $R = C_3-C_5$ -циклоалкил, $R^1 = H, Me$). Высокоактивными и селективными антагонистами адренергетического α_1A -рецептора, пригодными для создания лекарственных средств для лечения гиперплазии простаты, являются соединения (6.542, 6.543, $R = Ar$, $R^1 = H, CN, COOH, CONH_2, OH$, $R^2, R^3, R^4 = H, Alk$, $R^5 = H, Alk$, $R^6 = Ph$, гетарил, $R^7 = CONH_2$, l и $p = 0-2$, $m = 0-2$, $n = 1-3$) [109; 534; 535]. Противоопухолевые, а также кардиотропные и антивирусные свойства проявили оксазолидин-2-он (6.544) и соответствующий оксатиозолидинон [536].



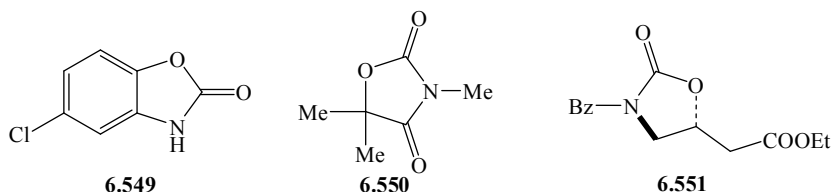
В 2000 г. в Германии запатентована обширная группа производных оксазолидин-2-она (6.545, $R^1 = COOH, CH_2COOH, C(O)OR, CH_2C(O)OR$, $R^2 = H, Alk, OAlk$, Ar , A = алкилен или простая связь, $Y = N, CH$, $Z = H, CH$, $n = 1-3$), пригодные для лечения опухолевых заболеваний, инсультов, инфаркта миокарда, облитерирующего эндартериита, остеопороза [537].



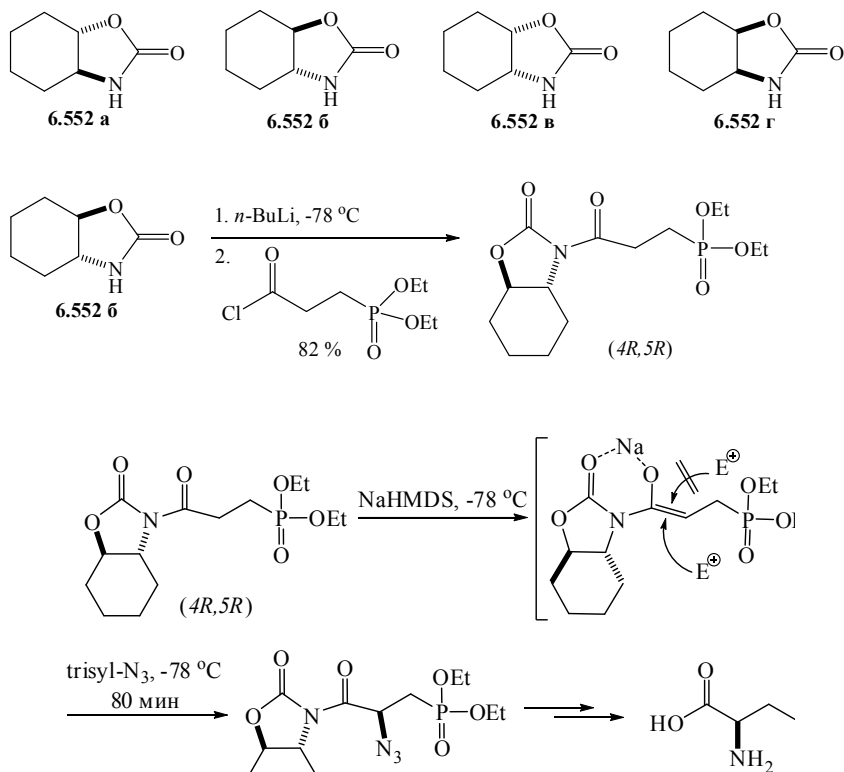
Известны случаи, когда 2-оксазолидиноны являются хиральными предшественниками [27; 184] или интермедиатами [425; 538] в синтезах антибактериальных и противоопухолевых агентов. Среди 2-оксазолидинонов найдены соединения для улучшения работы сердечно-сосудистой системы. К ним относятся новые NPC1L1 лиганды для ингибирования абсорбции холестерина (**6.546**, X = O, NH) [75], оказавшиеся ключевыми средствами борьбы с гиперхолестеролиемией. Подобные структуры (ингибиторы CETP) запатентованы для лечения атеросклероза (**6.547**) [539]. В работах [540–542] описаны ингибиторы энзима циклооксигеназы (COX) и синтеза простагландина, проявляющие фармакологическое действие нестероидных противовоспалительных веществ (NSAIDS). К этой группе относятся соединения (**6.548**, X = N, CH) [541].



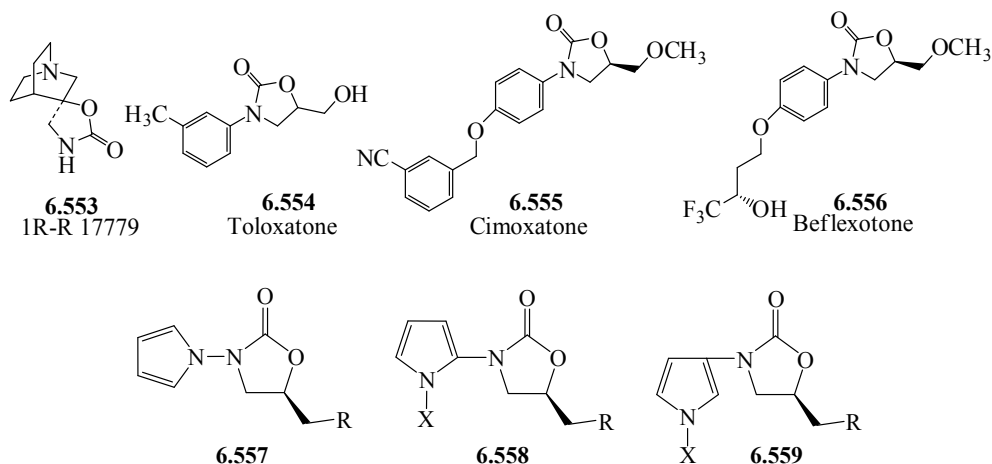
Среди производных 2-оксазолидинона найдены биологически активные вещества, регулирующие работу ЦНС [41–43; 543]. К ним относится хлороксазон (**6.549**), который совместно с парацетамолом (миалгин) оказывает мышечнорасслабляющее и анальгезирующее действие [471]. Триметатион (**6.550**) является антиконвульсантом для лечения эпилепсии [544].



В работе ЦНС млекопитающих важная роль отведена 4-амино-3-гидроксипропановой кислоте (GABOB), которая является нейромодулятором, а также проявляет гипотензивную и антиэпилептическую активность [41]. Это лекарственное средство получают гидролизом оптически активных N-замещенных 2-оксазолидинонов (**6.551**). Близкую к GABOB роль в ЦНС и важную роль в качестве средств для лечения болезней Паркинсона и Альцгеймера играют возбуждающие фосфорсодержащие аналоги аминокислот; последние получают гидролизом оптически активных оксазолидинонов, синтезированных функционализаций стереоизомерных гексагидробензоксазолидин-2-онов (**6.552 a-g**) [400; 545; 546].

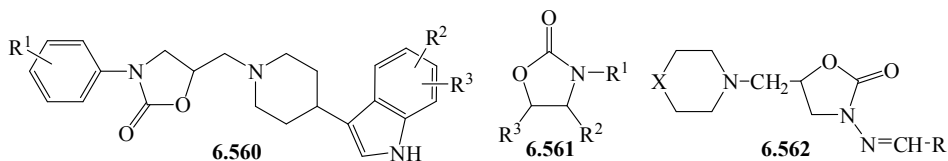


В работе [547] среди мощных и селективных лигандов α_7 -никотинацетилхолинового рецептора (nAChRs) назван 2-оксазолидинон (**6.553**). К числу агонистов этого рецептора, связанного с деятельностью центральной и периферической нервной системы, относится обширная группа ацильных производных каркасных аминов [548]. К числу соединений, имеющих отношение к терапии антидепрессантов, относятся ингибиторы моноаминооксидаз (MAOs) [208] (**6.554–6.556**). В работе предложены новые группы MAOs, относящиеся к пирролилоксазолидинонам (**6.557**, R = NH₂, NHAlk, OAlk, **6.558**, **6.559**, X = Me, аллил, бензил, R = NH₂, NHMe, OH, OMe и др.) [208].

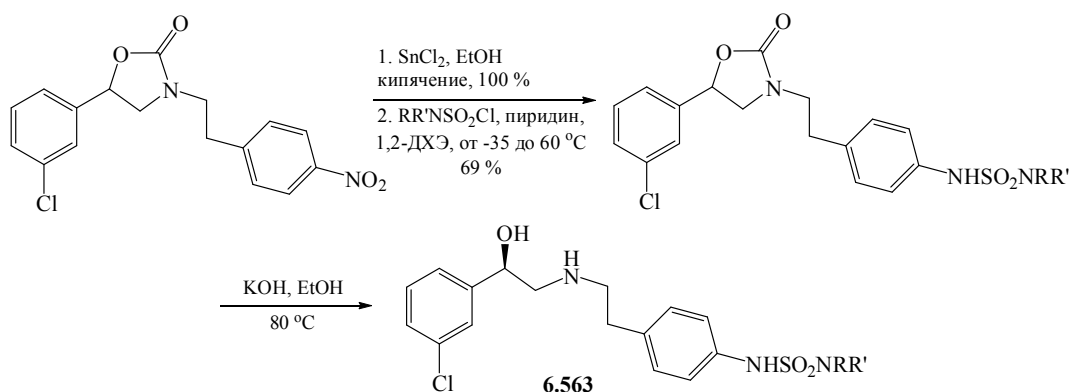


В патентах [504; 549] предложено оксазолидиноны (**6.560**) использовать как антагонисты 5-HT_{2A} – рецептора при лечении депрессивных состояний, шизофрении,

болезни Паркинсона и Альцгеймера (R^1 , R^2 , R^3 = H, CN, Hal). Соединения (**6.561**, R^1 = Alk, R^2 = аралкил, R^3 = H, Alk, Ar) обладают антидепрессантным, антигистаминным, гипотензивным, антибактериальным и противогрибковым действием [550]. Для лечения болезни Паркинсона используют соединения группы (**6.562**, R = Ar, X = O или NCOOR) [543].

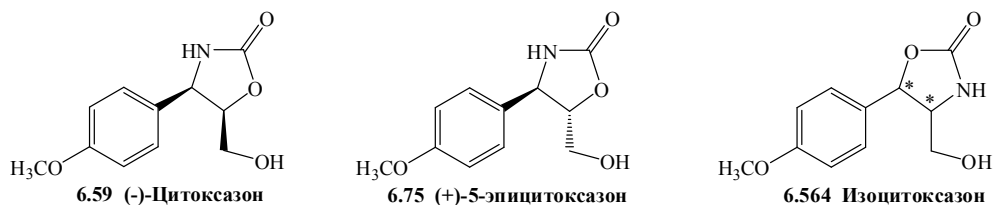


Свойства мощных антагонистов β_3 -адренергического рецептора обнаружили аминоспирты (**6.563**), содержащие сульфонамидные фрагменты, полученные непосредственно из 2-оксазолидинонов [148].



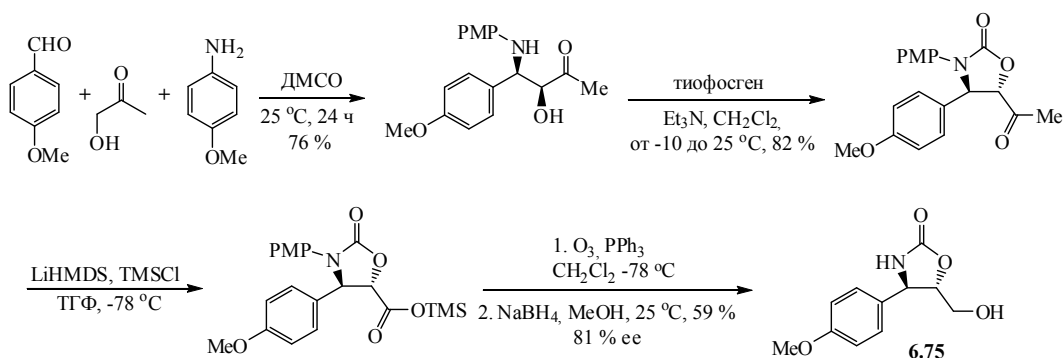
В работах [473] в качестве антибактериальных агентов использованы оксазолидиноны с сульфонамидными фрагментами. Соединения этой группы являются миметиками или ингибиторами биологической и/или химической активности пептидов [551], антагонистами рецептора адгезии в составе фармацевтических композиций [552] и интермедиатами в синтезе TRH (Thyrotropin releasing hormon) [553].

Согласно [554] оксазолидиноны используют для предотвращения свертывания крови, а также в качестве фунгицидов [42; 555] и других средств борьбы с вредителями сельского хозяйства. Одним из последних по времени открытий и одним из наиболее важных является получение цитоксазона (**6.59**), выделенного из культуры *Streptomyces species* Осадой и сотр. в 1998 г. [128; 556]. Его структура и (4*R*,5*R*)-абсолютная конфигурация установлены спектральным и рентгеновским методами. Первый полный асимметрический синтез этого соединения осуществлен Накатой с сотр. [557], а также Мори и Секи [558]. Позднее проведено множество других синтезов цитокинового модулятора (**6.59**) и его стереоизомеров, в частности (**6.75**) [559], региоизомеров, например (**6.564**). Один из первых обзоров [30] опубликован в 2007 году.

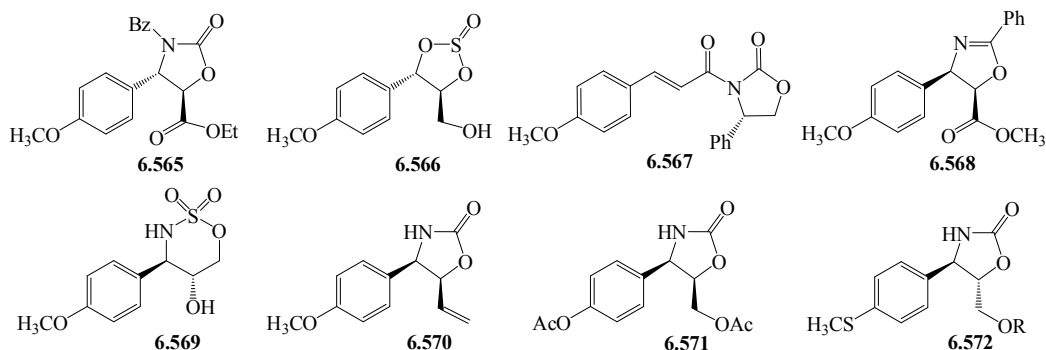


Установлено, что на индукцию гуморального или клеточного ответа влияет развитие различных подвидов Т-лимфоцитов CD4+. Клеточный подвид Th1 производит преимущественно цитокины первого вида, а подвид Th2 – цитокины второго вида, которые влияют на рост В-лимфоцитов и выделение иммуноглобулинов. Дисбаланс производства цитокинов приводит к значительным расстройствам иммунной системы – аллергии, прогрессирующей лимфопролиферации и тяжелой форме иммунодефицита. Исследование больных аллергией пациентов показали, что основные клетки в аллергической реакции относятся к подвиду Th2. Лечение подавляет функцию или дифференциацию этих аллерген-специфичных клеток и уменьшает аллергические расстройства. Цитоксазон (**6.59**), содержащий 2-оксазолидиноновый цикл, очень редко встречающийся в бактериальных метаболитах, ингибирует сигнальные пути клеток Th2, но не Th1 и представляет собой новый и ценный модулятор цитокинов [556].

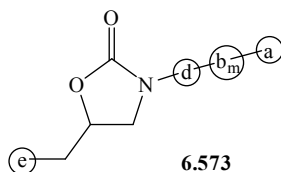
В 2008 г. синтез (+)-*эпи*-цитоксазона (**6.75**) осуществлен с помощью асимметрических органокализаторов [130], а немного раньше он получен с использованием трехкомпонентных реакций [84]:



Открытие цитоксазона стало причиной проявления бурного интереса химиков к методам синтеза и химическим превращениям этого экстравагантного соединения [30; 83; 84; 122; 560], а также эпицитоксазона и гетероаналогов этих соединений [30; 84; 560]. Изучены многочисленные аналоги цитоксазона (**6.565–6.572**).

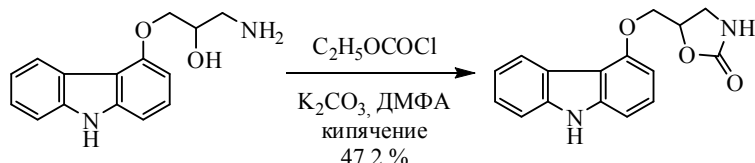


В 2002 г. запатентована новая обширная группа 2-оксазолидинонов, ингибирующих активность цитокина (**6.573**, d-циклический углеводородный фрагмент, b = CH₂, a = H, алкил, гетерил, арил, m = 0–4, e = NH₂, OH, OR, OCONH₂). Соединения пригодны для лечения артритов, воспалительных, сердечно-сосудистых заболеваний [561].



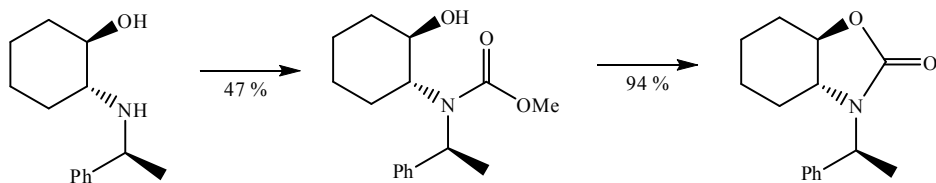
6.8. ИЗБРАННЫЕ МЕТОДИКИ СИНТЕЗА ОКСАЗОЛИДИНОВ

Из аминокспиртов с использованием этилхлорформата [562]



К хорошо перемешиваемому раствору аминокспирта (10 г, 0.039 моль), карбоната калия (13.46 г, 0.097 моль) в 50 мл *N,N*-диметилформамида постепенно прибавляли $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCOSCl}$ (6.35 г, 0.058 моль), поддерживая температуру в интервале 0–5 °С. Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником до окончания реакции. После охлаждения до 25 °С, отфильтровывали и фильтрат упаривали при пониженном давлении до сухого остатка. Полученный остаток растирали в изопропиловом спирте и выделяли оксазолидинон в виде белого порошка. Выход 47.2 %, т. пл. 247–249 °С.

Синтез оксазолидинонов из аминокспиртов через карбаматы с использованием метилхлорформата [545]

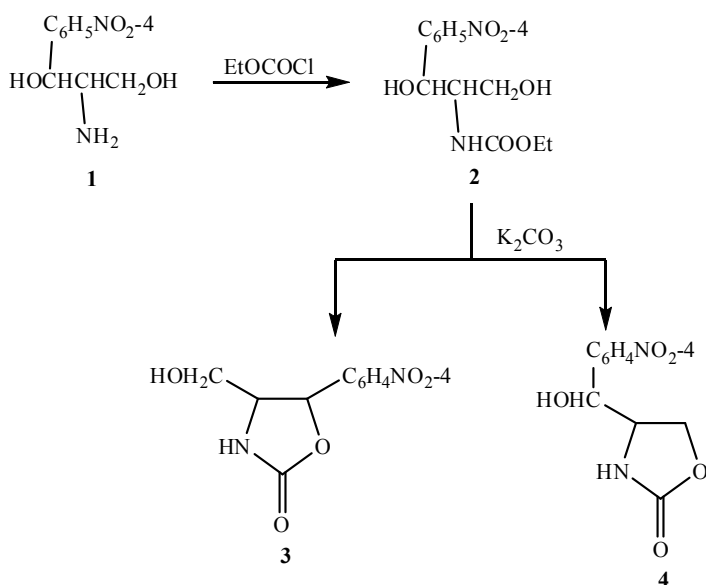


(1R,2R,1S)- и (1R,2R,1S)-2-[N-(Карбометокси)-N-(α -метилбензил)]амино-1-циклогексанол. В сухую двухгорлую колбу, оборудованную обратным холодильником, магнитной мешалкой и заполненную аргоном, вносили смесь изомерных аминокспиртов (5 г, 23 ммоль) и NaH (0.55 г, 23 ммоль), суспендированный в ТГФ (25 мл). Полученную смесь охлаждали до 0 °С и вносили ClCO_2Me (1.8 мл, 23 ммоль). Затем кипятили с обратным холодильником, пока на ТСХ не стал проявляться исходный аминокспирт (приблизительно 2.5 ч). После этого реакционную массу гасили водой (25 мл) и экстрагировали тремя порциями дихлорметана по 25 мл. Объединенные вытяжки высушивали прокаленным Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали и отгоняли растворитель в вакууме, при этом выделяли диастереоизомерную смесь карбаматов в виде желтого масла. Выход 6 г (94 %). Разделение неочищенной смеси диастереоизомеров проводили при помощи флеш-хроматографии (элюент петролейный эфир – этилацетат, 5 : 1).

транс-(4R,5R,1'S)- и (4S,5S,1'S)-N-(α -Метилбензил)-гексагидробензо-ксазолидин-2-оны. В сухую двухгорлую колбу, оборудованную обратным холодильником, магнитной мешалкой и заполненную аргоном, вносили карбамат (1 г, 3.6 ммоль) и NaH (0.10 г, 4.3 ммоль), суспендированный в ТГФ (30 мл). Затем кипя-

тили с обратным холодильником, пока на ТСХ не стал проявляться исходный карбамат (4.5–6 ч). После этого реакционную массу гасили водой (25 мл) и экстрагировали тремя порциями дихлорметана по 25 мл. Объединенные вытяжки высушивали прокаленным Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали и отгоняли растворитель в вакууме. Сырой продукт очищали и разделяли при помощи флеш-хроматографии, получая чистые диастереоизомеры оксазолидинов (элюент петролейный эфир – этилацетат, 3 : 1). Выход 94–95 %.

Синтез оксазолидинов из аминопропандиолов с использованием этилхлорформата [563]



(1*S*,2*S*)-1-(4-Нитрофенил)-2-этоксикарбониламино-1,3-пропандиол (2).

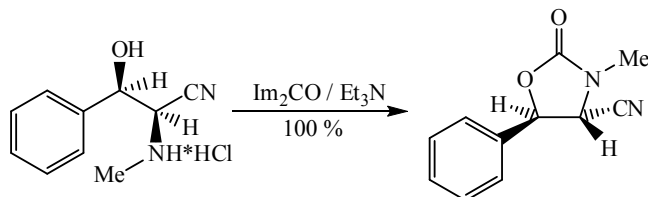
В круглодонную колбу на 1 л, снабженную обратным холодильником и магнитной мешалкой, помещали 106 г (0.5 моль) аминоспирта (1), 106 г (1 моль) карбоната натрия и 600 мл хлористого метилена, охлаждали льдом до 5–10 °С и при перемешивании добавляли по каплям 52.5 мл (0.53 моль) этилового эфира хлоругольной кислоты с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 15 °С. Реакционную смесь при перемешивании оставляли на ночь, отфильтровывали на воронке Бюхнера и промывали осадок на фильтре хлористым метиленом. Растворитель отгоняли на водяной бане до объема 100–150 мл, выпавшие кристаллы соединения (2) отфильтровывали на воронке Бюхнера и промывали хлористым метиленом. Полученный ранее осадок соединения (2) и неорганических веществ помещали в стакан, обрабатывали горячим этилацетатом, отфильтровывали и повторяли обработку 2–3 раза. Органические фракции содержат в данном случае чистое соединение (2), их объединяли и практически полностью отгоняли этилацетат. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали небольшим количеством хлористого метилена и высушивали. Обе порции соединения (2) объединяли. Выход сырого продукта 112 г (79 %), т. пл. 118 °С.

(1'*S*,4*S*)-4-[Гидрокси(4-нитрофенил)метил]оксазолидин-2-он (4). В круглодонную колбу на 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещали 10 г (35 ммоль) соединения (2), 50 мл воды и 50 мл насыщенного раствора карбоната калия в метаноле. Колбу закрывали пробкой и реакционную смесь перемешивали магнитной мешалкой. Через 67 часов реакционную смесь подкисляли конц. HCl до pH 7–8, оставляли на ночь и отфильтровывали осадок, который является прак-

тически чистым соединением (4). Выход сырого продукта 112 г (79 %), т. пл. 205–206 °С.

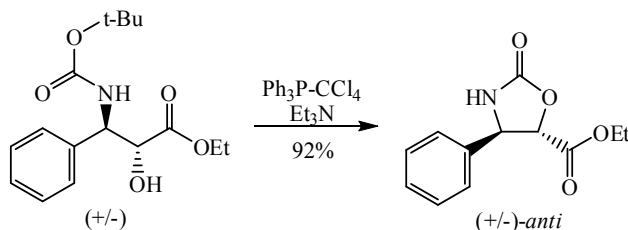
(4*S*,5*S*)-4-Гидроксиметил-5-(4-нитрофенил)оксазолидин-2-он (3). Из маточника, полученного в предыдущем опыте, упаривали метанол на ротаторном испарителе, после чего в нем выпадал кристаллический осадок. Его отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Выделенный продукт является смесью соединений (3) и (4) с преобладанием первого. Выход 2.07 г (25.7 %). Соединение (3) очищали хроматографированием на колонке, заполненной SiO₂ (элюент этилацетат–метанол, 15 : 1) и прекристаллизовывали из этилацетата. Т. пл. 136–137 °С.

Синтез оксазолидинонов из гидроксидцианаминов с использованием карбонилдимидазола [564]



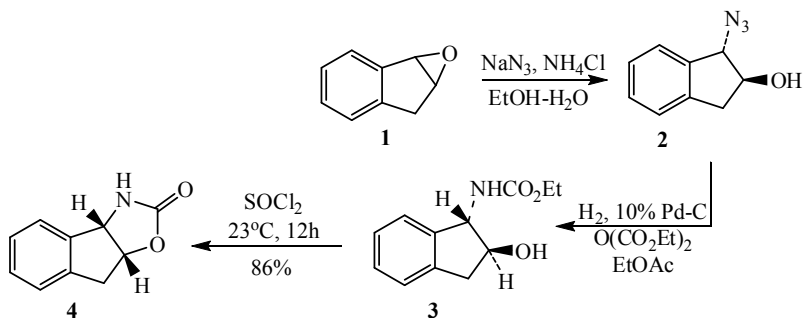
(4*R*,5*R*)-(+)-4-Карбонитрил-3-метил-5-фенилоксазолидин-2-он. В суспензию 0.21 г (1 ммоль) гидрохлорида цианамина в CH₂Cl₂ (7 мл) добавляли 0.10 г (1 ммоль) триэтиламина. Затем добавляли 0.32 г (2 ммоль) карбонилдимидазола и оставляли перемешиваться всю ночь при комнатной температуре. По окончании реакции добавляли 10 мл воды и 25 мл CH₂Cl₂, отделяли органический слой, а водный экстрагировали ещё раз 10 мл CH₂Cl₂. Объединенные вытяжки промывали 10 мл 0.1 н HCl, высушивали (MgSO₄) и отгоняли растворитель в вакууме. Выход 0.21 г (колич.).

Циклизация N-Вос-β-аминоспиртов в оксазолидиноны [99]



К раствору N-Вос-β-аминоспирта (2 г) в ацетонитриле (20 мл) добавляли Ph₃P (1.2 экв.), CCl₄ (2.5 экв.) и Et₃N (2.5 экв.). Полученную смесь перешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную массу упаривали на водяной бане до получения сухого остатка. Полученный оксазолидинон очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (230–400 mesh), элюент этилацетат – петролейный эфир, 4 : 6.

Синтез оксазолидинонов из азидоспиртов [40]

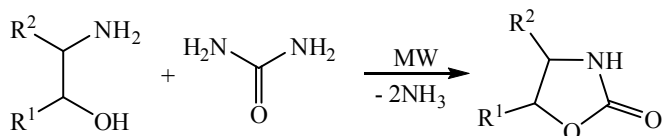


(±)-транс-1-Азидоиндан-2-ол (2). К перемешиваемому раствору рацемического эпоксида (1) (2.06 г, 15.6 ммоль) в 80 % водном этаноле (50 мл) был добавлен NaN₃ (1.32 г, 20.3 ммоль) и NH₄Cl (1.08 г, 20.3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 10 часов. После этого выливали в 75 мл ледяной воды и четырежды экстрагировали этилацетатом порциями по 25 мл. Объединенные вытяжки высушивали (Na₂SO₄) и отгоняли растворитель при пониженном давлении. После очистки хроматографией на силикагеле (5 % EtOAc/гексан) получали рацемическую смесь азидоспиртов (2) (2.14 г, 78 %) в виде масла.

(1S,2S)-1-Этоксикарбониламиноиндан-2-ол (3). К перемешиваемому при 23 °С раствору соединения (2) (310 мг, 1.97 ммоль) и диэтилпиридоксина (354 мг, 2.18 ммоль) в этилацетате добавляли 10% Pd/C (30 мг). Через полученную смесь барботировали водород из баллона в течение 12 часов. Затем смесь отфильтровывали через цеолитовый фильтр и промывали этилацетатом (10 мл). После отгонки растворителя вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (25 % EtOAc в гексане). Получали карбамат (3) (296 мг, 68 %) в виде белого сухого вещества с т. пл. 119–121 °С.

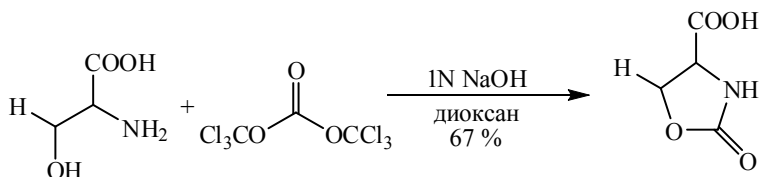
(4S,5S)-Индан[1,2-*d*]оксазолин-2-он (4). Карбамат **(3)** (416 мг, 1.88 ммоль) растворяли в свежеперегнанном SOCl_2 и полученную смесь перемешивали при 23 °C в течение 12 часов. После этого непрореагировавший SOCl_2 удаляли под пониженным давлением и остаток хроматографировали на силикагеле (50 % EtOAc в гексане), получая оксазолидинон **(4)** (283 мг, 86 %) в виде белого сухого вещества с т. пл. 205–207 °C.

Синтез оксазолидинонов циклизацией аминспиртов с мочевиной в условиях микроволнового облучения [144]



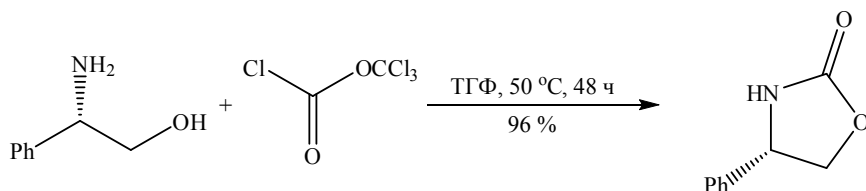
Аминоспирт (2 ммоль) и мочевины (2 ммоль) смешивали в сосуде объёмом 25 мл из стекла Пирекс. Добавляли несколько капель нитрометана и полученную пасту помещали в микроволновую печь ($\lambda = 12.2$ см, 650 Вт, МВ печь Optiquick Y71) на необходимое время (4–5 мин). Полученный остаток перекристаллизовывали (CHCl_3 –EtOH), получая бесцветные кристаллы оксазолидинона ($\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}$). Выходы 81–97 %.

Синтез оксазолидинонов циклизацией аминоспиртов с трифосгеном [39]



4-Карбоксиоксазолидин-2-он. К 1 н. раствору NaOH (15 мл, 15 ммоль) добавляли *L*-серин (5 ммоль), далее добавляли трифосген (1.5 г, 5 ммоль) в диоксане (10 мл). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре до образования прозрачного раствора, а затем еще 1–2 часа. Затем растворитель отгоняли и остаток экстрагировали горячим ацетонитрилом (10–15 мл). Раствор отфильтровывали, отгоняли растворитель и остаток перекристаллизовывали из ацетона или смеси ацетон – эфир. Выход 67 %.

Синтез оксазолидинонов циклизацией аминоспиртов с дифосгеном [62]



Общая методика. К суспензии дифосгена (0.20 мл, 1.7 ммоль) и 10 мг активированного угля в 10 мл безводного ТГФ добавляли аминоспирт (2 ммоль) в 10 мл ТГФ. Реакционную массу перемешивали при 50 °С до окончания реакции по данным ЯМР. Раствор отфильтровывали через цеолит, гасили насыщенным NaHCO_3 (30 мл), продукт экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные вытяжки промывали насыщенным раствором хлористого натрия и высушивали сульфатом магния. Растворитель удаляли в вакууме, при необходимости продукт очищали колоночной хроматографией.

По приведенной методике с использованием (S)-(+)-2-фенилглицинола (274 мг, 2 ммоль) получено 313 мг (96 %) (4S)-4-фенилоксазолидин-2-она с т. пл. 114 °С. Очистка – флеш-хроматография (элюент пентан – диэтиловый эфир 1 : 1).

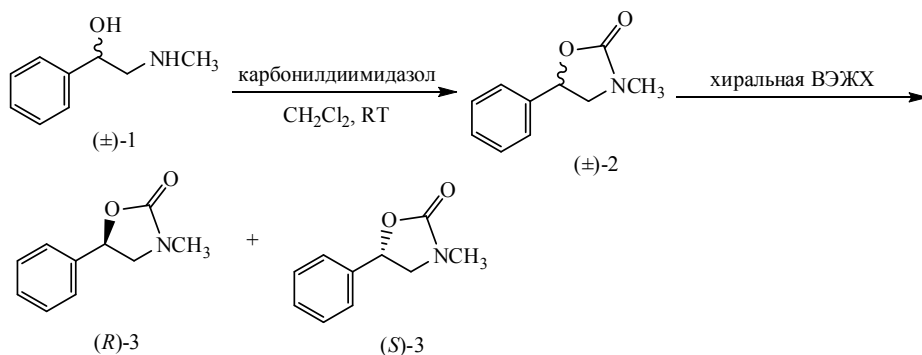
Синтез оксазолидинонов с использованием карбонилдиимидазола (CDI) и дифосгена [68]

**(4R,5R)-4-(p-метоксифенил)-5-трет-бутоксикарбонил оксазолидин-2-он.**

С использованием CDI. К раствору аминоспирта (100 мг, 0.40 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли карбонилдиимидазол (100 мг, 0.60 ммоль) и DMAP (10 мг, 0.08 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре, после чего добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (2 мл). Водную пасту экстрагировали тремя порциями (5 мл) этилацетата, очищали насыщенным раствором соли (10 мл), высушивали, отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Очистка колоночной флеш-хроматографией (Et_2O) дает продукт в виде бесцветного сухого вещества (42 мг, 36 %).

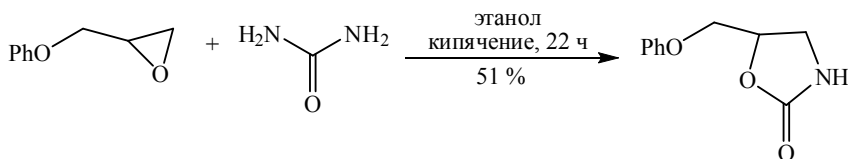
С использованием дифосгена. Дифосген (0.29 мл, 2.39 ммоль) добавляли по каплям в перемешиваемый раствор аминоспирта (580 мг, 2.17 ммоль) и активированного угля (100 мг) в толуоле (20 мл). Смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, а после кипятили с обратным холодильником 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь отфильтровывали через цеолит и концентрировали в вакууме, получая сырой продукт, который затем очищали насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл), экстрагировали тремя порциями этилацетата по 20 мл, высушивали, отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Очистка колоночной флеш-хроматографией (Et_2O) дает продукт (550 мг, 88 %) с т. пл. 153–155 °С.

Синтез стереохимически чистых оксазолидинонов из смеси изомерных аминокспиртов с использованием карбонилдиимидазола [146]



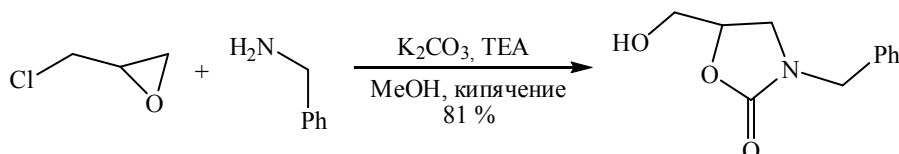
К раствору аминокспирта (±)-1 (38.9 г, 0.191 моль) в дихлорметане (700 мл) добавляли суспензию карбонилдиимидазола (31.0 г, 0.191 моль) в дихлорметане (100 мл). Остатки суспензии смывали со стенок колбы 50 мл дихлорметана и через 30 мин. реакция заканчивалась (контроль ТСХ). Органический слой промывали насыщенным раствором лимонной кислоты и далее водой. Дихлорметановый слой высушивали безводным сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Полученная рацемическая смесь (31.90 г, 0.180 моль, выход 94 %) требует дальнейшей очистки. Разделяя 53 г рацемической смеси оксазолидинонов при помощи хиральной ВЭЖХ (колонка Chirobiotic T), получили 19.0 г (*R*)-3 (более чем 99 % выход при хиральной ВЭЖХ) и 15.6 г (*S*)-3 (более чем 89 % выход при хиральной ВЭЖХ).

Метод синтеза производных 5-метил-2-оксазолидинона из фенилглицидилового эфира [243]

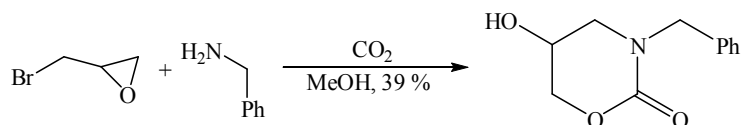


5-Феноксиметил-2-оксазолидон. К раствору 6 г (0.1 моль) мочевины в 20 мл спирта добавляли 15 г (0.1 моль) фенилглицидилового эфира. Смесь нагревали 22 ч при 85–90 °С, затем удаляли спирт перегонкой, остаток перегоняли в вакууме и обрабатывали эфиром. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали эфиром и высушивали. Выход 51 %, т. кип. 195–200 °С (1 мм. рт. ст.), т. пл. 91–92 °С.

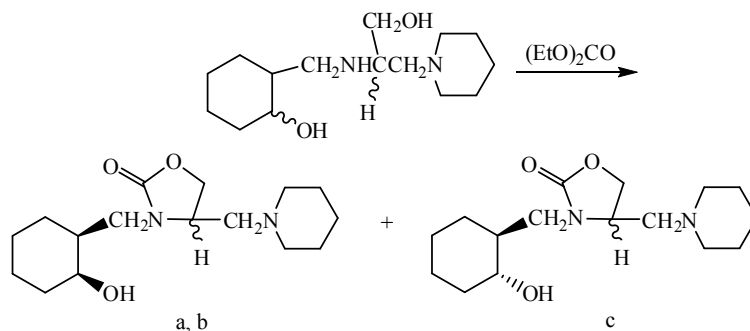
N-Бензил-5-гидроксиметил-оксазолидин-2-он из эпихлоргидрина [184]



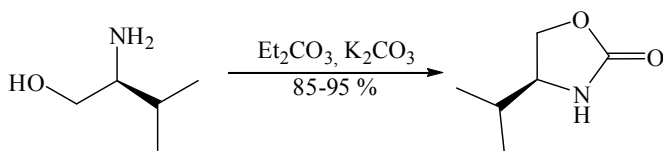
Бензиламин (0.107 г, 1 ммоль) добавляли к 5 мл метанола, содержащего 0.463 г (5 ммоль) эпихлоргидрина, 0.690 г (5 ммоль) карбоната калия и 0.506 г (5 ммоль) триэтиламина. Реакционную массу кипятили на протяжении ночи. После охлаждения до комнатной температуры осадок солей отфильтровывали, фильтрат упаривали и растворяли в этилацетате. Полученный раствор промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и высушивали с использованием сульфата натрия. Растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, хлороформ – метанол 10 : 1). Выход 88 %, т. пл. 69–70 °С.

N-Бензил-5-гидроксиоксазинан-2-он из эпибромгидрина [184]

К метанольному (4 мл) раствору бромметилоксирана (171 мкл, 2.0 ммоль) добавляли бензиламин (218 мкл, 2.0 ммоль). Через реакционную массу пропускали углекислый газ на протяжении 5 ч и перемешивали всю ночь. Растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, хлороформ – этилацетат 5 : 1). Выход 163 мг (39 %), желтые кристаллы с т. пл. 114–115 °С.

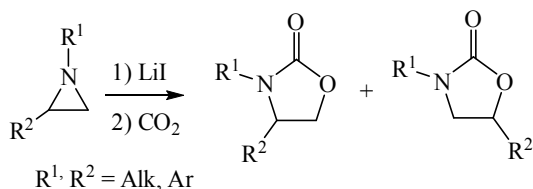
Оксазолидиноны из аминоспиртов и диэтилкарбоната [55]

Смесь аминоспирта (0.34 г, 1.259 ммоль) и свежеперегнанного диэтилкарбоната (0.149 г, 1.590 ммоль) в безводном бензоле кипятили 10 мин в присутствии катализатора – метилата натрия. После отгонки растворителя под пониженным давлением остаток растворяли в Et₂O, высушивали безводным Na₂SO₄ и отгоняли растворитель под пониженным давлением, получали продукт в виде масла. Масло хроматографировали на силикагеле в этиловом спирте, получая в общем 0.3 г смеси изомерных циклических производных оксазолидинона. Этот продукт повторно хроматографировали на силикагеле (элюенты AcOEt → EtOH → MeOH), получали чистые изомеры **a** и **b**, а также смесь изомеров **c**.

Взаимодействие аминоспирта с диэтилкарбонатом [565]

(4S)-4-(1-Метилэтил)-2-оксазолидинон. В 500 мл колбу, оборудованную 20 см колонкой Вигре, добавляли 103 г (1 моль) (*S*)-валинола, 133 мл (130 г, 1.10 моль) диэтилкарбоната и 14 г (0.1 моль) безводного карбоната калия. Смесь перемешивали при помощи магнитной мешалки при температуре 125–126 °С (температура реакции), пока не отгонится 117 мл (92 г, 2.0 моль) этанола (около 4–6 ч). Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворяли в диэтиловом эфире (3 л), раствор фильтровали через 2 см цеолитовый фильтр, чтобы отделить карбонат калия. Эфирный раствор концентрировали до объема 1 л и охлаждали до 0 °С, при этом выделяли кристаллический продукт. Концентрированием маточного раствора получали дополнительное количество вещества. Общий выход оксазолидинона составляет 103–123 г (85–95 %) в виде белых игл с т. пл. 69–70 °С.

Синтез оксазолидинонов карбоксилированием азиридинов [304]



Смесь 1.0 ммоль азиридина и 1.0 ммоль йодида лития в 30 мл ТГФ кипятили с обратным холодильником в течение 15 минут. Затем охлаждали до комнатной температуры и барботировали CO_2 в течение 4 ч. После этого в реакционную массу добавляли 50 мл эфира и промывали 25 мл 10 % раствора бисульфита натрия. Эфирный раствор отделяли и промывали тремя порциями воды по 100 мл. После этого высушивали безводным K_2CO_3 и отгоняли эфир, получая с высоким выходом индивидуальный оксазолидинон (или смесь изомеров в зависимости от структуры исходного азиридина).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ К РАЗДЕЛУ 6

1. Reddy G. V. A Novel, Simple and Rapid Protocol For N-Protected-oxazolidine-5-ones / G. V. Reddy, G. V. Rao, D. S. Iyengar // *Synth. Commun.* – 1999. – Vol. 29, № 23. – P. 4071–4077.
2. Chu Q. A recyclable fluorous organocatalyst for Diels–Alder reactions / Q. Chu, W. Zhang, D. P. Curran // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 52. – P. 9287–9290.
3. Synthesis, SAR, and X-ray structure of human BACE-1 inhibitors with cyclic urea derivatives / H. Park, K. Min, H.-S. Kwak et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 9. – P. 2900–2904.
4. Oh K. An efficient epimerization of biotin sulfone derivatives to 2-epi-biotin analogs / K. Oh // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 21. – P. 3685–3688.
5. Wu Y. A Facile Access to Chiral 4-Isopropyl-, 4-Benzyl-, and 4-Phenyloxazolidine-2-thione / Y. Wu, Y.-Q. Yang, Q. Hu // *J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 69, № 11. – P. 3990–3992.
6. Synthesis of N-substituted 2,4-thiazolidinediones from oxazolidinethiones / G. Mendoza, H. Hernández, L. Quintero et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46, № 46. – P. 7867–7870.
7. An Improved Process for the Preparation of 4,4-Dimethyloxazolidine-2-thione / N. Tewari, D. Nair, H. Nizar et al. // *Org. Proc. Res. Dev.* – 2007. – Vol. 11, № 3. – P. 466–467.
8. Синтез 3-(1-*p*-нитрофенилэтанол-2-ил)оксазолидин-2-тиона / А. Т. Такибаева, М. К. Ибраев, Ж. М. Кожина и др. // *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотсодержащие гетероциклы* (под ред. В. Г. Карцева). – М.: ICSPP Press, 2006. – Т. 2. – С. 264.
9. Zinner H. Nucleophilic Ring Opening of Aziridines / H. Zinner // *J. Prakt. Chem.* – 1962. – Vol. 15, № 1. – P. 71–82.
10. Synthesis and Antifertility Activity of 5-(Phenoxymethyl)-2-oxazolidinethiones / G. A. Youngdale, G. W. Duncan, D. E. Emmert, D. Lednicer // *J. Med. Chem.* – 1966. – Vol. 9, № 1. – P. 155–157.
11. 5,5-Dimethyl-2-phenylamino-2-oxazoline as an effective chiral auxiliary for asymmetric alkylations / T. N. Le, Q. P. B. Nguyen, J. N. Kim, T. H. Kim // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 44. – P. 7834–7837.
12. Bretschneider H. Arylsulfonylureido- und Arylsulfonylamidoacyl-Derivate von Hydroxy- und Oxocycloalkanen als potentielle Antidiabetica, 1. Mitt.: cis-2-Tosylureido-cyclohexanol / H. Bretschneider, H. Egg // *Monatsh. Chem.* – 1972. – Vol. 103, № 5. – P. 1377–1384.
13. Noguchi S. Reaction of Steroid-17 α -hydroxyl-7-carboxylic Acids with Carbodiimides. Synthesis of Steroid-17-spiro-5'-[2'-imino-4'-oxazolidinones] and 17-spiro-5'-[2',4'-oxazolidinedinones] / S. Noguchi, A. Fuin // *Chem. Pharm. Bull.* – 1994. – Vol. 42, № 8. – P. 1567–1570.

14. *Fraga-Dubreuil J.* Efficient combination of task-specific ionic liquid and microwave dielectric heating applied to one-pot three component synthesis of a small library of 4-thiazolidinones / *J. Fraga-Dubreuil, J. P. Bazureau* // *Tetrahedron*. – 2003. – Vol. 59, № 32. – P. 6121–6130.

15. *Лесык Р. Б.* Синтез и биологическая активность тиопирано[2,3-*d*]тиазолов и их функциональных производных / *Р. Б. Лесык, Б. С. Зименковский, Д. В. Атаманюк* // *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотсодержащие гетероциклы* (под ред. В. Г. Карцева). – М.: ICSPF Press, 2006. – Т. 1. – С. 349–352.

16. *Dyen M. E.* 2-Oxazolidones / *M. E. Dyen, D. Swern* // *Chem. Rev.* – 1967. – Vol. 67, № 2. – P. 197–246.

17. Oxazolidin-2-one Ring, a Popular Framework in Synthetic Organic Chemistry: Part 1. The Construction of the Oxazolidin-2-one Ring / *G. Zappia, E. Gacs-Baitz, G. D. Monache et al.* // *Curr. Org. Synth.* – 2007. – Vol. 4, № 1. – P. 81–135.

18. *Desimoni G.* Pyridine-2,6-bis(oxazolines), Helpful Ligands for Asymmetric Catalysts / *G. Desimoni, G. Faita, P. Quadrelli* // *Chem. Rev.* – 2003. – Vol. 103, № 8. – P. 3119–3154.

19. *Ishizuka T.* Synthetic 2-Amino Alcohol Derivatives as Chiral Auxiliaries / *T. Ishizuka* // *Yakugaku Zasshi*. – 1997. – Vol. 117, № 6. – P. 339–352.

20. *Касьян Л. И.* Пятичленные оксазетероциклические соединения на основе эпоксидов и азиридинов / *Л. И. Касьян, В. А. Пальчиков, Я. С. Бондаренко* // *Журн. орган. химии*. – 2011. – Т. 47, вып. 6. – С. 791–829.

21. Aziridines and epoxides in organic synthesis: Ed. A. K. Yudin. – Weinheim: Wiley-VCH, 2006. – 495 p.

22. *Lu P.* Recent developments in regioselective ring opening of aziridines / *P. Lu* // *Tetrahedron*. – 2010. – Vol. 66, № 14. – P. 2549–2560.

23. *Sweeney J. B.* Aziridines: epoxides' ugly cousins? / *J. B. Sweeney* // *Chem. Soc. Rev.* – 2002. – Vol. 31, № 5. – P. 247–258.

24. Алициклические эпоксидные соединения. Реакционная способность / *Л. И. Касьян, А. О. Касьян, С. И. Оковитый, И. Н. Тарабара* // *Днепропетровск : Изд-во Днепр. нац. ун-та*, 2003. – 516 с.

25. Oxazolidin-2-one Ring, a Popular Framework in Synthetic Organic Chemistry Part 2. Applications and Modifications / *G. Zappia, G. Cancelliere, E. Gacs-Baitz et al.* // *Curr. Org. Synth.* – 2007. – Vol. 4, № 3. – P. 238–307.

26. *Bergmeier S. C.* The Synthesis of Vicinal Amino Alcohols / *S. C. Bergmeier* // *Tetrahedron*. – 2000. – Vol. 56, № 17. – P. 2561–2576.

27. *Suenaga K.* Bioorganic Studies on Marine Natural Products with Bioactivity, Such as Antitumor Activity and Feeding Attractance / *K. Suenaga* // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2004. – Vol. 77, № 3. – P. 443–451.

28. *Ghosh A. K.* Syntheses of FDA Approved HIV Protease Inhibitors / *A. K. Ghosh, G. Bilcer, G. Schiltz* // *Synthesis*. – 2001. – № 15. – P. 2203–2229.

29. *Kaufman T. S.* Approaches to the Total Synthesis of Calycotomine, a Widespread 1-Hydroxymethyl-Substituted Simple Tetrahydroisoquinoline / *T. S. Kaufman* // *Synthesis*. – 2005. – № 3. – P. 339–360.

30. *Grajewska A.* Stereoselective synthesis of cytoxazone and its analogues / *A. Grajewska, M. D. Rozwadowska* // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2007. – Vol. 18, № 7. – P. 803–813.

31. Total Synthesis of Natural *tert*-Alkylamino Hydroxy Carboxylic Acids / *S. H. Kang, S. Y. Kang, H.-S. Lee, A. J. Buglass* // *Chem. Rev.* – 2005. – Vol. 105, № 12. – P. 4537–4558.

32. *Ager D. J.* 1,2-Amino Alcohols and Their Heterocyclic Derivatives as Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis / *D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad* // *Chem. Rev.* – 1996. – Vol. 96, № 2. – P. 835–875.

33. *Lait S. M.* 1,3-Aminoalcohols and Their Derivatives in Asymmetric Organic Synthesis / *S. M. Lait, D. A. Rankic, B. A. Keay* // *Chem. Rev.* – 2007. – Vol. 107, № 3. – P. 767–796.

34. Crystal structure investigation of (4*S*,5*S*)-4-[(dichloroacetoxy)methyl]-5-(4-nitrophenyl)-2-oxazolidinone / *M. Madesclaire, V. Gaumet, V. Weber et al.* // *Chem. Heteroc. Comp.* – 2010. – Vol. 46, № 6. – P. 721–725.

35. Synthesis and crystal structure of (*R*,4*R*)-3-[(*N*-benzyl-*N*-hydroxy-amino)-(1*H*-indol-3-yl)-methyl]-oxazolidin-2-one / *M. David, J.-N. Denis, Ch. Philouze et al.* // *Compt. Rend. Chim.* – 2004. – Vol. 7, № 1. – P. 41–44.

36. Conformational Equilibria of 7-Benzyl-2-iodo-9-oxa-7-azabicyclo[4.3.0]nonan-8-one in Solution. Correlations between Conformational Distribution and Solvent Solvatochromic Parameters / E. Vaz, I. Fernández, L. Muñoz, J. Llor // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71, № 7. – P. 2558–2564.
37. Mukhtar T. A. Streptogramins, Oxazolidinones, and Other Inhibitors of Bacterial Protein Synthesis / T. A. Mukhtar, G. D. Wright // *Chem. Rev.* – 2005. – Vol. 105, № 2. – P. 529–542.
38. Oxazolidinone Antibacterials and Our Experience / B. K. Srivastava, R. Soni, J. Z. Patel et al. // *Anti-Infect. Agents Med. Chem.* – 2008. – Vol. 7, № 4. – P. 258–280.
39. Falb E. A Convenient Synthesis of Chiral Oxazolidin-2-Ones and Thiazolidin-2-Ones and an Improved Preparation of Triphosgene / E. Falb, A. Nudelman, A. Hassner // *Synth. Commun.* – 1993. – Vol. 23, № 20. – P. 2839–2844.
40. Ghosh A. K. A Convenient Enzymatic Route to Optically Active 1-Aminoindan-2-ol: Versatile Ligands for HIV-1 Protease Inhibitors and Asymmetric Syntheses / A. K. Ghosh, J. F. Kincaid, M. G. Haske // *Synthesis.* – 1997. – № 5. – P. 541–544.
41. Short Synthesis of (R)- and (S)-4-Amino-3-Hydroxybutyric Acid (GABOB) / M. Tiecco, L. Testaferri, A. Temperini et al. // *Synthesis.* – 2005. – № 4. – P. 579–582.
42. Widyan K. Synthesis of Novel 4-Functionalised Oxazolidin-2-ones / K. Widyan, T. Kurz // *Synthesis.* – 2005. – № 8. – P. 1340–1344.
43. Пат. 10105989 Германия МПК7 C07D 413/10. Substituierte Oxazolidinone und ihre Verwendung / Straub A., Lampe T., Pernerstorfer J. et al. – №10105989.2; заявл. 09.02.2001; опубл. 14.08.2002 // РЖХИМ. – 03.12. – 190.141П.
44. Johnson J. S. Chiral Bis(oxazoline) Copper(II) Complexes: Versatile Catalysts for Enantioselective Cycloaddition, Aldol, Michael, and Carbonyl Ene Reactions / J. S. Johnson, D. A. Evans // *Acc. Chem. Res.* – 2000. – Vol. 33, № 6. – P. 325–335.
45. Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдерфилда. – М., 1961. – Т. 5. – 602 с.
46. Hegarty A.F., Drennan L.J. in *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*; Katritzky A.R., Meth-Cohn O., Rees C.W. Eds.; Pergamon: Oxford, UK, 1995. – Vol. 6. – P. 499–526.
47. Pégorier L. A synthetic route to anti aminoalkyl epoxides by stereocontrolled reductive amination of ketoepoxides / L. Pégorier, Y. Petit, M. Larchevêque // *Chem. Commun.* – 1994. – № 5. – P. 633–634.
48. Wipf P. Parallel Synthesis of Oxazolines and Thiazolines by Tandem Condensation–Cyclodehydration of Carboxylic Acids with Amino Alcohols and Aminothiols / P. Wipf, X. Wang // *J. Comb. Chem.* – 2002. – Vol. 4, № 6. – P. 656–660.
49. Ben-Ishai D. The Reactions of β -Hydroxyethylamides and β -Hydroxyethylcarbamates with Phosgene / D. Ben-Ishai // *J. Am. Chem. Soc.* – 1956. – Vol. 78, № 19. – P. 4962–4965.
50. Synthesis and evaluation of the pharmacological activity of rigid analogs of sympathomimetic catecholamines derived from bicyclo[2.2.1]heptane / A. Balsamo, M. C. Breschi, A. Lapucci et al. // *J. Med. Chem.* – 1989. – Vol. 32, № 4. – P. 856–859.
51. Trifluoromethylation of camphorquinone and its monoimine derivatives / E. Obijalska, G. Młostoń, A. Linden, H. Heimgartner // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – Vol. 19, № 14. – P. 1676–1683.
52. Heggelund A. Descladinosyl erythromycin in phosgene-assisted cyclic 3,6-ether formation / A. Heggelund, K. Undheim // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 39. – P. 5569–5571.
53. Heggelund A. Preparation and antibacterial activity of cyclic 2',3'-carbamate derivatives of azithromycin / A. Heggelund, C. Rømming, K. Undheim // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43, № 8. – P. 1657–1664.
54. Cis-Fused bicyclic sugar thiocarbamates. Reactivity towards amines / Ó. López, E. Zafra, I. Maya et al. // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64, № 51. – P. 11789–11796.
55. Fujisaki F. Preferential Intramolecular Ring Closure of Aminoalcohols with Diethyl Carbonate to Oxazolidinones / F. Fujisaki, M. Oishi, K. Sumoto // *Chem. Pharm. Bull.* – 2007. – Vol. 55, № 5. – P. 829–831.
56. Single-pot reductive conversion of amino acids to their respective 2-oxazolidinones employing trichloromethyl chloroformate as the acylating agent: a multigram synthesis / L. N. Pridgen, J. Prol, B. Alexander, L. Gillyard // *J. Org. Chem.* – 1989. – Vol. 54, № 13. – P. 3231–3233.
57. Enantioselective access to a versatile 4-oxazolidinonecarbaldehyde and application to the synthesis of a cytotoxic jaspine B truncated analogue / Y. Génisson, L. Lamandé, Y. Salma et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2007. – Vol. 18, № 7. – P. 857–864.

58. A Simple and Efficient Procedure for the Preparation of Chiral 2-Oxazolidinones from α -Amino Acids / N. Lewis, A. McKillop, R. J. K. Taylor, R. J. Watson // *Synth. Commun.* – 1995. – Vol. 25, № 4. – P. 561–568.
59. Synthesis of isomeric 2-oxazolidinones from (1*R*,2*R*)- and (1*S*,2*S*)-2-amino-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propanediols / M. Madesclaire, V. P. Zaitsev, J. V. Zaitseva, S. Kh. Sharipova // *Chem. Het. Comp.* – 2007. – Vol. 43, № 10. – P. 1325–1332.
60. Synthesis of 2-oxazolidinones from (1*S*,2*S*)-2-amino-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propanediol / M. Madesclaire, P. Coudert, V. P. Zaitsev, J. V. Zaitseva // *Chem. Het. Comp.* – 2006. – Vol. 42, № 4. – P. 506–511.
61. Reactivity difference between diphosgene and phosgene in reaction with (2,3-anti)-3-amino-1,2-diols / A. Hamdach, E. M. El Hadrami, S. Gil et al. // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62, № 26. – P. 6392–6397.
62. Remarkably Efficient Charcoal-Promoted Ring-Closing Carbonylations / N. Alouane, A. Boutier, C. Baron et al. // *Synthesis.* – 2006. – № 5. – P. 885–889.
63. Synthesis of enantiopure amino alcohols by ring-opening of epoxyalcohols and epoxyethers with ammonia / M. Pastó, B. Rodríguez, A. Riera, M. A. Pericàs // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44, № 46. – P. 8369–8372.
64. Syntheses of chiral β -amino α -perfluoroalkylpropanol derivatives / M. Omote, Y. Eto, A. Tarui et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2007. – Vol. 18, № 23. – P. 2768–2772.
65. Manipulating *L*-Aspartic and *L*-Glutamic Acids – Diastereoselective Synthesis of Enantiopure β -Amino- γ -hydroxy Acids and γ -Amino- δ -hydroxy Acids / J. M. Andrés, E. M. Muñoz, R. Pedrosa, A. Pérez-Encabo // *Eur. J. Org. Chem.* – 2003. – № 17. – P. 3387–3397.
66. Recent Developments in the Use of *bis*-(Trichloromethyl) Carbonate in Synthesis / W. Su, Y. Weng, C. Zheng et al. // *Org. Prep. Proced. Int.* – 2009. – Vol. 41, № 2. – P. 93–141.
67. α -Haloalkyl Haloformates and Related Compounds. II. Synthesis of Dichloromethyl Carbonates and Their Transformation to Carbamates / T. Patonay, L. Hegedüs, F. Mogyoródi, L. Zolnai // *Synth. Commun.* – 1994. – Vol. 24, № 17. – P. 2507–2513.
68. Asymmetric synthesis of (4*R*,5*R*)-cytoxazone and (4*R*,5*S*)-epi-cytoxazone / S. G. Davies, D. G. Hughes, R. L. Nicholson et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – Vol. 2, № 10. – P. 1549–1553.
69. Enantiocontrolled synthesis of the epoxycyclohexenone moieties of scyphostatin, a potent and specific inhibitor of neutral sphingomyelinase / T. Katoh, T. Izuhara, W. Yokota et al. // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62, № 7. – P. 1590–1608.
70. Yamazaki T. Diastereospecific cyclization of optically active trifluoromethylated epoxycarbamates / T. Yamazaki, H. Iwatsubo, T. Kitazume // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1994. – Vol. 5, № 9. – P. 1823–1830.
71. Armstrong A. Catalytic enantioselective alkene epoxidation using novel spirocyclic N-carbethoxy-azabicyclo[3.2.1]octanones / A. Armstrong, M. Bettati, A. J. P. White // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66, № 33. – P. 6309–6320.
72. Tang M. Asymmetric Synthesis of (–)-7-Epiaustraline and (+)-1,7-Diepiaustraline / M. Tang, S. G. Pyne // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, № 20. – P. 7818–7824.
73. Lindsay K. B. Asymmetric Synthesis of (–)-Swainsonine, (+)-1,2-Di-epi-swainsonine, and (+)-1,2,8-Tri-epi-swainsonine / K. B. Lindsay, S. G. Pyne // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67, № 22. – P. 7774–7780.
74. Moyano A. En Route to New Chiral Ferrocene Derivatives: Dead Ends, Detours, and Avenues / A. Moyano, R. Rios // *Synlett.* – 2009. – № 12. – P. 1863–1886.
75. Substituted oxazolidinones as novel NPC1L1 ligands for the inhibition of cholesterol absorption / J. A. Pfefferkorn, S. D. Larsen, C. Van Huis et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 2. – P. 546–553.
76. Gibson C. L. A study of 4-substituted 5,5-diaryl oxazolidin-2-ones as efficacious chiral auxiliaries / C. L. Gibson, K. Gillon, S. Cook // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, № 37. – P. 6733–6736.
77. Correa A. A Safe, Simple, One-Pot Preparation of N-Derivatized β -Amino Alcohols and Oxazolidinones from Amino Acids / A. Correa, J.-N. Denis, A. E. Greene // *Synth. Commun.* – 1991. – Vol. 21, № 1. – P. 1–9.
78. Novel cleavage reaction of the C16–N17 bond in naltrexone derivatives / H. Fujii, S. Imaide, A. Watanabe et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 44. – P. 6293–6296.

79. Flexible and enantioselective access to jaspine B and biologically active chain-modified analogues thereof / Y. Salma, S. Ballereau, C. Maaliki et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – Vol. 8, № 11. – P. 3227–3243.
80. Designing New Chiral Ketone Catalysts. Asymmetric Epoxidation of cis-Olefins and Terminal Olefins / H. Tian, X. She, H. Yu et al. // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67, № 8. – P. 2435–2446.
81. *Murruzzu C.* Enantioselective synthesis of hydroxylated pyrrolidines via Sharpless epoxidation and olefin metathesis / C. Murruzzu, A. Riera // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2007. – Vol. 18, № 1. – P. 149–154.
82. Stereochemical studies. 58. Saturated heterocycles. 39. Preparation and steric structures of dihydro-1,3-oxazines, 1,3-oxazin-2-ones and 1,3-oxazine-2-thiones fused with norbornane and norbornene / G. Stájer, E. A. Szabó, F. Fülöp et al. // *J. Heteroc. Chem.* – 1983. – Vol. 20, № 5. – P. 1181–1185.
83. *Rozwadowska M. D.* Transformation of (+)-thiomcamine into the p-methylthio analogue of (+)-5-epi-cytoxazone / M. D. Rozwadowska // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2006. – Vol. 17, № 11. – P. 1749–1753.
84. *Paraskar A. S.* Enantioselective synthesis of (–)-cytoxazone and (+)-epi-cytoxazone, novel cytokine modulators via Sharpless asymmetric epoxidation and l-proline catalyzed Mannich reaction / A. S. Paraskar, A. Sudalai // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62, № 24. – P. 5756–5762.
85. A Strategy to Synthesize Taxol Side Chain and (–)-epi Cytoxazone via Chiral Brønsted Acid- $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ Co-catalyzed Enantioselective Three-Component Reactions / Y. Qian, X. Xu, L. Jiang et al. // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75, № 21. – P. 7483–7486.
86. *Singh K.* An efficacious synthesis of functionalized oxazolidines and their novel open-chain enamine tautomers / K. Singh, J. Singh, H. Singh // *Indian J. Chem. B.* – 1996. – Vol. 35, № 9. – P. 881–882.
87. Пат. 6538142 США, МПК C07D 263/24. Process for the preparation of metaxalone / G. Breviglieri, S. Contrini, G. Bruno, C. Assanelli – № 10/124,474 ; заявл. 18.04.2002 ; опубл. 25.03.2003 // РЖХим. – 04.12. – 190.121П.
88. Пат. 59-7812 Япония, МКИ C07D 261/04. Производные оксазолидинона-2 и способ их получения / Куваэ Йоситэру, Сононо Вадзи, Хаяси Хироси // [Санъе касэй коге к. к.]. – заявка № 60-152476; заявл. 18.01.1984; опубл. 10.08.1985. // РЖХим. – 1986. – 15Н190П.
89. Пат. 58-96534 Япония, МКИ C07D 263/22. Получение 2-оксазолидинонов / Хаяси Хироси, Фудзми Тоснити // [Санъе касэй коге к. к.]. – заявка № 59-222481; заявл. 30.05.1983; опубл. 14.12.1984 // РЖХим. – 1985. – 22Н272П.
90. On the structure and chiroptical properties of (S)-4-isopropyl-oxazolidin-2-one / D. Benoit, E. Coulbeck, J. Eames, M. Motevalli // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – Vol. 19, № 9. – P. 1068–1077.
91. Versatile routes to chiral 4-substituted 2-oxazolidinones and α -amino acids. Use of chiron, [4+2] cycloadducts of dialkyl azo-dicarboxylates and 2-oxazolones / H. Matsunaga, T. Ishizuka, N. Marubayashi, T. Kunffida // *Chem. Pharm. Bull.* – 1992. – Vol. 40, № 4. – P. 1077–1079.
92. *Phoon C. W.* Solid phase aldol and conjugate addition reactions using Evans' oxazolidinone chiral auxiliary / C. W. Phoon, C. Abell // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, № 17. – P. 2655–2658.
93. *Арико Ф.* Диметилкарбонат – современный «зеленый» реагент и растворитель / Ф. Арико, П. Тундо // *Усп. химии.* – 2010. – Т. 79, вып. 6. – С. 532–543.
94. *Tundo P.* The Chemistry of Dimethyl Carbonate / P. Tundo, M. Selva // *Acc. Chem. Res.* – 2002. – Vol. 35, № 9. – P. 706–716.
95. *Fujisaki F.* A new route for the synthesis of linezolid 3,4-disubstituted oxazolidin-2-one derivatives / F. Fujisaki, N. Abe, K. Sumoto // *Heterocycles.* – 2008. – Vol. 75, № 7. – P. 1681–1694.
96. Organic Carbonates as Solvents in Synthesis and Catalysis / B. Schaffner, F. Schaffner, S. P. Verevkin, A. Borner // *Chem. Rev.* – 2010. – Vol. 110, № 8. – P. 4554–4581.
97. *Fujisaki F.* A Conventional Route for the Synthesis of New Oxazolidin-2-one Derivatives with β -Aminoalanines / F. Fujisaki, N. Abe, K. Sumoto // *Chem. Pharm. Bull.* – 2004. – Vol. 52, № 10. – P. 1238–1241.
98. A Facile and Efficient Synthesis of 3-Aryloxazolidin-2-ones from Isocyanates and Epoxides Promoted by MgI_2 Etherate / X. Zhang, W. Chen, C. Zhao et al. // *Synth. Commun.* – 2010. – Vol. 40, № 24. – P. 3654–3659.

99. Stereoselective synthesis of *anti*-2-oxazolidinones by $\text{Ph}_3\text{P}-\text{CCl}_4-\text{Et}_3\text{N}$ mediated $\text{S}_{\text{N}}2$ cyclization of N-Boc- β -amino alcohols / G. Madhusudhan, G. O. Reddy, J. Ramanatham, P. K. Dubey // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44, № 33. – P. 6323–6325.

100. Zhao H. Treatment of N-Boc Derivatives of β -Amino Alcohols with N,N-Diethylaminosulfur Trifluoride Leads to Chiral Oxazolidinones: An Unexpected Intramolecular Cyclization / H. Zhao, A. Thurkauf // *Synlett.* – 1999. – № 8. – P. 1280–1282.

101. Benedetti F. Facile inversion of configuration of N-Boc- β -aminoalcohols via $\text{S}_{\text{N}}2$ cyclization to oxazolidinones / F. Benedetti, S. Norbedo // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – Vol. 41, № 51. – P. 10071–10074.

102. Groeper J. A. A scalable and expedient method of preparing diastereomerically and enantiomerically enriched pseudonorephedrine from norephedrine / J. A. Groeper, S. R. Hitchcock // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2006. – Vol. 17, № 20. – P. 2884–2889.

103. Narina S. V. Short and practical enantioselective synthesis of linezolid and eperezolid via proline-catalyzed asymmetric α -aminoxylation / S. V. Narina, A. Sudalai // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 38. – P. 6799–6802.

104. A stereoselective approach to the synthesis of aminoalcohols / A. Mordini, M. Valacchi, S. Pecchi et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37, № 29. – P. 5209–5212.

105. Knölker H.-J. Isocyanates. Part 5. Synthesis of chiral oxazolidin-2-ones and imidazolidin-2-ones via DMAP-catalyzed isocyanation of amines with di-*tert*-butyl dicarbonate / H.-J. Knölker, T. Braxmeier // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, № 51. – P. 9407–9410.

106. Piers E. Butyllithium Mediated Cyclization of Substituted *cis*-1-(Alk-4-ynyl)-2-hydroxymethyl-1-iodocyclopropanes: Synthesis of Functionalized Spiro[2.4]heptanes / E. Piers, P. D. G. Coish // *Synlett.* – 1996. – № 4. – P. 502–506.

107. Knölker H.-J. Isocyanates. Part 3. Synthesis of carbamates by DMAP-catalyzed reaction of amines with di-*tert*-butyldicarbonate and alcohols / H.-J. Knölker, T. Braxmeier // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37, № 33. – P. 5861–5864.

108. Пат. 6833453 США, МПК C07C 271/16, C07D 263/20, C07D 303/36, C07D 413/10. Methods of producing oxazolidinone compounds / W. Perrault, R. Gadwood – № 09/982,157 ; заявл. 17.10.2001 ; опубл. 04.07.2002 // РЖХим. – 05.12. – 190.119П.

109. De Novo Design of a Novel Oxazolidinone Analogue as a Potent and Selective $\alpha 1\text{A}$ Adrenergic Receptor Antagonist with High Oral Bioavailability / B. Lagu, D. Tian, Y. Jeon et al. // *J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 43, № 15. – P. 2775–2778.

110. Loss of the *tert*-butoxycarbonyl (Boc) protecting group under basic conditions / T. P. Curran, M. P. Pollastri, S. M. Abelleira et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – Vol. 35, № 30. – P. 5409–5412.

111. Bach T. Synthesis of *syn*- and *anti*-1,2-amino alcohols by regioselective ring opening reactions of *cis*-3-aminooxetanes / T. Bach, J. Schröder // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – Vol. 34, № 21. – P. 3707–3710.

112. Lago M. A. Enantioselective routes to protected *syn*- and *anti*- β -phenylcysteines / M. A. Lago, J. Samanen, J. D. Elliott // *J. Org. Chem.* – 1992. – Vol. 57, № 12. – P. 3493–3496.

113. Experimental and DFT study of the conversion of ephedrine derivatives into oxazolidinones. Double $\text{S}_{\text{N}}2$ mechanism against $\text{S}_{\text{N}}1$ mechanism / A. E. Moncef, E. M. E. Hadrami, M. A. González et al. // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66, № 27–28. – P. 5173–5184.

114. Ghosh A. K. Asymmetric dihydroxylation route to a dipeptide isostere of a protease inhibitor: enantioselective synthesis of the core unit of ritonavir / A. K. Ghosh, D. Shin, P. Mathivanan // *Chem. Commun.* – 1999. – № 11. – P. 1025–1026.

115. Chiral oxazolidinones from N-Boc derivatives of β -amino alcohols. Effect of a N-methyl substituent on reactivity and stereoselectivity / C. Agami, F. Couty, L. Hamon, O. Venier // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – Vol. 34, № 28. – P. 4509–4512.

116. Agami C. The reactivity of the N-Boc protecting group: an underrated feature / C. Agami, F. Couty // *Tetrahedron.* – 2002. – Vol. 58, № 14. – P. 2701–2724.

117. Davies S. G. Base induced C-5 epimerisation of 4-methyl-5-phenyl oxazolidinones: Chiral auxiliaries derived from norephedrine and norpseudoephedrine / S. G. Davies, G. J.-M. Doisneau // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1993. – Vol. 4, № 12. – P. 2513–2516.

118. Wang B. Practical Enantiospecific Synthesis of an Orthogonally Protected 1,4-*trans*-1,5-*cis*-4,5-Diamino-2-cyclopenten-1-ol Derivative / B. Wang // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75, № 17. – P. 6012–6015.

119. A Double Decarboxylation Reaction of an Oxazolidinone and Carboxylic Acid: Its Application to the Synthesis of a New Opioid Lead Compound / H. Fujii, S. Imaide, A. Watanabe et al. // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75, № 3. – P. 995–998.
120. Stereochemistry–activity relationship of orally active tetralin S1P agonist prodrugs / B. Ma, K. M. Guckian, E. Y.-S. Lin et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, № 7. – P. 2264–2269.
121. Huwe C. M. One pot synthesis of N-derivatized 2-oxazolidinones from amino alcohol carbamates / C. M. Huwe, S. Blechert // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – Vol. 35, № 51. – P. 9533–9536.
122. Enantioselective synthesis of (–)-cytoxazone and (+)-epi-cytoxazone via Rh-catalyzed diastereoselective oxidative C–H aminations / S. V. Narina, T. S. Kumar, S. George, A. Sudalai // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 1. – P. 65–68.
123. An Efficient Entry to Optically Active *anti*- and *syn*- β -Amino- α -trifluoromethyl Alcohols / S. Fustero, L. Albert, J. L. Aceña et al. // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10, № 4. – P. 605–608.
124. Chiral Version of the Burgess Reagent and its Reactions with Epoxides / H. Leisch, R. Saxon, B. Sullivan, T. Hudlicky // *Synlett.* – 2006. – № 3. – P. 445–449.
125. Synthesis and structure revision of tyroscherin, and bioactivities of its stereoisomers against IGF-1-dependent tumor cells / K. Ishigami, R. Katsuta, C. Shibata et al. // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65, № 18. – P. 3629–3638.
126. A Concise synthesis of (–)-Cytosaxone / V.-T. Pham, J.-E. Joo, Y.-S. Tian et al. // *Heterocycles.* – 2008. – Vol. 75, № 11. – P. 2817–2823.
127. Rozwadowska M. D. The synthesis of (4*S*,5*S*)-(–)-isocytosaxone / M. D. Rozwadowska, A. Tomczak // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2009. – Vol. 20, № 17. – P. 2048–2051.
128. Isolation and biological activity of a novel cytokine modulator, cytosaxone / H. Kakeya, M. Morishita, K. Kobinata et al. // *J. Antibiot.* – 1998. – Vol. 51, № 12. – P. 1126–1128.
129. Превращения нитратов (нитроэфиров) аминоспиртов, затрагивающие обе функции. Сообщение 1. Реакция с гидрокарбонатами щелочных металлов / А. Г. Корепин, П. В. Галкин, Н. М. Глушакова и др. // *Изв. РАН, Серия хим.* – 2003. – № 10. – С. 2104–2112.
130. Kim S.-G. An efficient synthesis of (+)-epi-cytosaxone via asymmetric organocatalysis / S.-G. Kim, T.-H. Park // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – Vol. 19, № 13. – P. 1626–1629.
131. Angle S. R. Stereoselective synthesis of substituted pipecolic acids / S. R. Angle, D. O. Arnaiz // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – Vol. 30, № 5. – P. 515–518.
132. Miyata O. Stereoselective Synthesis of *bb*-Hydroxyphenylalanines Using Imino 1,2-Wittig Rearrangement of Hydroximates / O. Miyata, H. Asai, T. Naito // *Chem. Pharm. Bull.* – 2005. – Vol. 53, № 4. – P. 355–360.
133. Koszytkowska-Stawińska M. Synthesis of aza-analogues of Ganciclovir / M. Koszytkowska-Stawińska, W. Sas, E. De Clercq // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62, № 44. – P. 10325–10331.
134. Stereoselective synthesis of novel (*R*)- and (*S*)-5-azidomethyl-2-oxazolidinones from (*S*)-epichlorohydrin: a key precursor for the oxazolidinone class of antibacterial agents / G. Madhusudhan, G. O. Reddy, T. Rajesh et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 19. – P. 3060–3062.
135. Solid phase synthesis of 3,5-disubstituted oxazolidin-2-ones / S. K. Rastogi, G. K. Srivastava, S. K. Singh et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43, № 46. – P. 8327–8330.
136. Wang G. Synthesis and Antibacterial Properties of Oxazolidinones and Oxazinanones / G. Wang // *Anti-Infect. Agents Med. Chem.* – 2008. – Vol. 7, № 1. – P. 32–49.
137. Modified Mg : Al hydrotalcite in the synthesis of oxazolidin-2-ones / A. Cwik, A. Fuchs, Z. Hell et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2005. – Vol. 3, № 6. – P. 967–969.
138. Gnewuch C. T. A Critical Appraisal of the Evolution of N-Nitrosoureas as Anticancer Drugs / C. T. Gnewuch, G. Sosnovsky // *Chem. Rev.* – 1997. – Vol. 97, № 3. – P. 829–1013.
139. Saavedra J. E. Decomposition of 1-nitroso-1-alkyl-3-(2-hydroxyalkyl)ureas / J. E. Saavedra // *J. Org. Chem.* – 1990. – Vol. 55, № 26. – P. 6373–6374.
140. 1,3-Heterazolidines-2-heterounsaturated compounds derived from ephedrine / A. Cruz, R. Contreras, I. I. Padilla-Martínez, M. Juárez-Juárez // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2006. – Vol. 17, № 10. – P. 1499–1505.
141. Mousseron M. Recherches en serie alicyclique (38 memoire). Quelques reactions d'heterocyclisation // M. Mousseron, F. Winternitz, C. Mousseron // *Bull. Soc. Chim. Fr.* – 1953. – № 7-8. – P. 737–743 // *РЖХим.* – 1953. – 39393.
142. On the Synthesis of 6-Methoxy-2-benzoxazolinone / J. D. Richey, A. J. Scism, A. L. Caskey, J. N. Bemiller // *Agr. Boil. Chem.* – 1975. – Vol. 39, № 3. – P. 683–685.

143. Miyahara M. Cyclization of (2-Hydroxyethyl) urea Derivatives to Give 3-Nitroso-2-oxazolidinones under Usual Nitrosation Conditions / M. Miyahara, M. Nakadate, S. Kamiya // Chem. Pharm. Bull. – 1985. – Vol. 33, № 2. – P. 497–502.

144. Bratulescu G. An Excellent Procedure for the Synthesis of Oxazolidin-2-ones / G. Bratulescu // Synthesis. – 2007. – № 20. – P. 3111–3112.

145. 5-(2-Pyrrolidinyl)oxazolidinones and 2-(2-pyrrolidinyl)benzodioxanes: Synthesis of all the stereoisomers and $\alpha_4\beta_2$ nicotinic affinity / M. Pallavicini, C. Bolchi, M. Binda et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19, № 3. – P. 854–859.

146. Solvent and in situ catalyst preparation impacts upon Noyori reductions of aryl-chloromethyl ketones: application to syntheses of chiral 2-amino-1-aryl-ethanols / S. P. Tanis, B. R. Evans, J. A. Nieman et al. // Tetrahedron: Asymmetry. – 2006. – Vol. 17, № 14. – P. 2154–2182.

147. The Reaction of β -Amino Alcohols with 1,1'-Carbonyldiimidazole – Influence of the Nitrogen Substituent on the Reaction Course / S. Cutugno, G. Martelli, L. Negro, D. Savoia // Eur. J. Org. Chem. – 2001. – № 3. – P. 517–522.

148. Potent and selective, sulfamide-based human β_3 -adrenergic receptor agonists / R. L. Dow, E. S. Paight, S. R. Schneider et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 14, № 12. – P. 3235–3240.

149. Заявка 19901306 Германия, МПК C07D 487/04, C07D 498/04. Neue Oxazolidinone / S. Bartel, S. Raddatz, M. Haerter et al. – № 19901306.3 ; заявл. 15.01.1999 ; опубл. 20.07.2000 // РЖХим. – 01.06. – 190.156П.

150. A short synthesis of oxazolidinone derivatives linezolid and eperezolid: A new class of antibacterials / B. B. Lohray, S. Baskaran, B. S. Rao et al. // Tetrahedron Lett. – 1999. – Vol. 40, № 26. – P. 4855–4856.

151. Sugiyama S. Diastereoselective intramolecular acyl transfer of 5-(α -methylbenzyl)amino-1,3-dioxan-2-one to 4-hydroxymethyl-2-oxazolidinones / S. Sugiyama, H. Fukuchi, K. Ishii // Tetrahedron. – 2007. – Vol. 63, № 48. – P. 12047–12057.

152. Davies S. G. 4-Substituted-5,5-dimethyl oxazolidin-2-ones as effective chiral auxiliaries for enolate alkylations and Michael additions / S. G. Davies, H. J. Sanganeer // Tetrahedron: Asymmetry. – 1995. – Vol. 6, № 3. – P. 671–674.

153. Development of a Synthesis For a Long-Term Oxazolidinone Antibacterial / A. Choy, N. Colbry, C. Huber et al. // Org. Proc. Res. Dev. – 2008. – Vol. 12, № 5. – P. 884–887.

154. Synthesis of cyclic ureas and urethanes from alkylene diamines and amino alcohols with pressurized carbon dioxide in the absence of catalysts / B. M. Bhanage, S. Fujita, Y. Ikushima, M. Arai // Green Chem. – 2003. – Vol. 5, № 3. – P. 340–342.

155. Lwowski W. Synthesis of Small and Large rings / W. Lwowski // Compreh. Heteroc. Chem. (Ed. A. R. Katritzky, C. W. Rees). – 1997. – Vol. 7. – P. 31–46.

156. Feldman K. S. Alkynyliodonium Salts in Organic Synthesis. Development of a Unified Strategy for the Syntheses of (–)-Agelastatin A and (–)-Agelastatin B / K. S. Feldman, J. C. Saunders, M. L. Wroblewski // J. Org. Chem. – 2002. – Vol. 67, № 20. – P. 7096–7109.

157. From vicinal azido alcohols to Boc-amino alcohols or oxazolidinones, with trimethylphosphine and Boc₂O or CO₂ / X. Ariza, O. Pineda, F. Urpí, J. Vilarrasa // Tetrahedron Lett. – 2001. – Vol. 42, № 30. – P. 4995–4999.

158. Пат. 55-119375 Япония, МКИ С 07 D 263/22. Способ получения производных оксазолидинона-2 / Д. Ясухико, У. Минору // [Коге гидзюцу пите]. – заявка № 57-42678; заявл. 28.08.1980; опубл. 10.03.1982 // РЖХим. – 1983. – 6Н222П.

159. Carbon Dioxide as a Carbonylating Agent in the Synthesis of 2-Oxazolidinones, 2-Oxazinones, and Cyclic Ureas: Scope and Limitations / J. Paz, C. Perez-Balado, B. Iglesias, L. Murioz // J. Org. Chem. – 2010. – Vol. 75, № 9. – P. 3037–3046.

160. Jiang H. An Efficient and Eco-friendly Process for the Conversion of Carbon Dioxide into Oxazolones and Oxazolidinones under Supercritical Conditions / H. Jiang, J. Zhao, A. Wang // Synthesis. – 2008. – № 5. – P. 763–769.

161. Структура продуктов реакции 4-метилен-1,3-диоксолан-2-онов с гидразинами / А. А. Боголюбов, Н. Б. Чернышева, В. В. Нестеров и др. // Химия гетероцикл. соед. – 2003. – Т. 39, вып. 8. – С. 1220–1226.

162. Jiang H.-F. Silver-catalyzed activation of internal propargylic alcohols in supercritical carbon dioxide: efficient and eco-friendly synthesis of 4-alkylidene-1,3-oxazolidin-2-ones / H.-F. Jiang, J.-W. Zhao // Tetrahedron Lett. – 2009. – Vol. 50, № 1. – P. 60–62.

163. New synthesis of oxazolidin-2-ones / M. Feroci, A. Inesi, V. Mucciante, L. Rossi // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40, № 33. – P. 6059–6060.
164. The Reaction of 1,2-Amino Alcohols with Carbon Dioxide in the Presence of 2-Pyrrolidone Electrogenerated Base. New Synthesis of Chiral Oxazolidin-2-ones / M. A. Casadei, M. Feroci, A. Inesi et al. // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 15. – P. 4759–4761.
165. *Chaturvedi D.* Versatile Use of Carbon Dioxide in the Synthesis of Carbamates / D. Chaturvedi, S. Ray // *Monatsh. Chem.* – 2006. – Vol. 137, № 2. – P. 127–145.
166. Synthesis of chiral oxazolidin-2-ones by 1,2-amino alcohols, carbon dioxide and electrogenerated acetonitrile anion / M. Feroci, A. Gennaro, A. Inesi et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43, № 33. – P. 5863–5865.
167. An Improved Procedure for the Palladium-Catalyzed Oxidative Carbonylation of β -Amino Alcohols to Oxazolidin-2-ones / B. Gabriele, R. Mancuso, G. Salerno, M. Costa // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, № 2. – P. 601–604.
168. *Díaz D. J.* Selective Catalytic Oxidative Carbonylation of Amino Alcohols to Ureas / D. J. Díaz, K.-G. Hylton, L. McElwee-White // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71, № 2. – P. 734–738.
169. A novel and efficient (NHC)CuI (NHC=N-heterocyclic carbene) catalyst for the oxidative carbonylation of amino compounds / S. Zheng, F. Li, J. Liu, C. Xia // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 33. – P. 5883–5886.
170. Synthesis of 2-oxazolidinones by salen-Co-complexes catalyzed oxidative carbonylation of β -amino alcohols / J.-M. Liu, X.-G. Peng, J.-H. Liu et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 6. – P. 929–932.
171. *Li F.* Pd(Phen)Cl₂ stabilized by ionic liquid: an efficient and reusable catalyst for biphasic oxidative cyclocarbonylation of β -aminoalcohols and 2-aminophenol / F. Li, C. Xia // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 28. – P. 4845–4848.
172. Synthesis of 2-Oxazolidinones by Direct Palladium-Catalyzed Oxidative Carbonylation of 2-Amino-1-alkanols / B. Gabriele, G. Salerno, D. Brindisi et al. // *Org. Lett.* – 2000. – Vol. 2, № 5. – P. 625–627.
173. Palladium-Catalyzed Double and Single Carbonylations of β -Amino Alcohols. Selective Synthesis of Morpholine-2,3-diones and Oxazolidin-2-ones and Applications for Synthesis of α -Oxo Carboxylic Acids / Y. Imada, Y. Mitsue, K. Ike et al. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1996. – Vol. 69, № 7. – P. 2079–2090.
174. *Kayaki Y.* Palladium-catalyzed carboxylative cyclization of α -allenyl amines in dense carbon dioxide / Y. Kayaki, N. Mori, T. Ikariya // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, № 47. – P. 6491–6493.
175. Synthesis and reactions of nitro derivatives of hydrogenated cardanol / O. A. Attanasi, S. Berretta, C. Fiani et al. // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62, № 25. – P. 6113–6120.
176. Formation of cyclic urethanes from amino alcohols and carbon dioxide using phosphorus(III) reagents and halogenoalkanes / Y. Kubota, M. Kodaka, T. Tomohiro, H. (Y.) Okuno // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1993. – № 1. – P. 5–7.
177. *Tominaga K.* Synthesis of 2-Oxazolidinones from CO₂ and 1,2-Aminoalcohols Catalyzed by *n*-Bu₂SnO / K. Tominaga, Y. Sasaki // *Synlett.* – 2002. – № 2. – P. 307–309.
178. The asymmetric synthesis of 2,2-dialkyl carboxylic esters and 2,2-disubstituted dihydronaphthalenes / A. I. Meyers, R. H. Wallace, M. Harre, R. Garland // *J. Org. Chem.* – 1990. – Vol. 55, № 10. – P. 3137–3143.
179. A facile Ph₃P/CO₂ mediated, one-pot synthesis of 2-oxazolidinones from 1,2-azido alcohols via phosphazene and isocyanate intermediates / G. Madhusudhan, M. S. Reddy, Y. N. Reddy et al. // *Indian J. Chem. B.* – 2010. – Vol. 49, № 7. – P. 978–984.
180. Synthesis of Quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-Diones from Carbon dioxide and 2-Aminobenzonitriles Using MgO/ZrO₂ as a Solid Base Catalyst / Y. P. Patil, P. J. Tambade, S. R. Jagtap, B. M. Bhanage // *J. Mol. Catal. A. Chem.* – 2008. – Vol. 289, № 1–2. – P. 14–19.
181. A novel way to chiral 2-oxazolidinones: selenium-catalyzed cyclocarbonylation of 2-aminoethanols / P. Li, X. Yuan, S. Wang, S. Lu // *Tetrahedron.* – 2007. – Vol. 63, № 50. – P. 12419–12423.
182. *Vargas G. E.* Enantioselective Synthesis of Oxazolidinones from N,N-Dibenzylamino Epoxides / G. E. Vargas, M. M. Afonso, J. A. Palenzuela // *Synlett.* – 2009. – № 9. – P. 1471–1473.
183. *Woydowski K.* Synthesis of Optically Active 4-Hydroxypyrazolidin-3-ones as Precursors for β -Amino- α -hydroxycarboxylic Acid Derivatives / K. Woydowski, J. Liebscher // *J. Prakt. Chem.* – 1998. – Vol. 340, № 6. – P. 567–571.

- 184.** Convenient Synthesis of Oxazolidinones by the Use of Halomethyloxirane, Primary Amine, and Carbonate Salt / Y. Osa, Y. Hikima, Y. Sato et al. // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70, № 14. – P. 5737–5740.
- 185.** *Friestad G. K.* Highly Stereoselective Intermolecular Radical Addition to Aldehyde Hydrazones from a Chiral 3-Amino-2-oxazolidinone / G. K. Friestad, J. Qin // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – Vol. 122, № 34. – P. 8329–8330.
- 186.** *Collet M.* New approach to carbamoyl-polyoxamic acid derivatives through an oxazolidinone synthon / M. Collet, Y. Génisson, M. Baltas // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2007. – Vol. 18, № 11. – P. 1320–1329.
- 187.** Пат. 6562980 США, МПК A61K 31/421, A61K 9/20, A61K 9/48. Method for producing 5-aryloxymethyl-2-oxazolidinones / F.-Y. Lee, T.-M. Huang, C.-H. Chung – № 10/222,797 ; заявл. 19.08.2002 ; опубл. 13.05.2003 // РЖХим. – 04.02. – 190.130П.
- 188.** Lewis Acid Mediated Cyclization of Epoxy Benzoylcarbamates / M. Yamamoto, M. Suzuki, K. Kishikawa, S. Kohmoto // *Synthesis.* – 1993. – № 3. – P. 307–310.
- 189.** Stereocontrolled Synthesis of Tricyclic Fused Oxazolidinone as Antibacterial Agent / Y. Cui, Y. Dang, Y. Yang, R. Ji // *J. Heteroc. Chem.* – 2006. – Vol. 43, № 4. – P. 1071–1075.
- 190.** Амины с каркасными фрагментами и их производные / Л. И. Касьян, А. О. Касьян, С. И. Оковитый, И. Н. Тарабара // Днепропетровск: Изд-во Днепропетр. нац. ун-та, 2009. – 652 с.
- 191.** *Roush W. R.* Directed openings of 2,3-epoxy alcohols via reactions with isocyanates: synthesis of (+)-erythro-dihydrosphingosine / W. R. Roush, M. A. Adam // *J. Org. Chem.* – 1985. – Vol. 50, № 20. – P. 3752–3757.
- 192.** *Clayden J.* Control of stereochemistry with phosphine oxides: asymmetric synthesis of 4-alkenyloxazolidin-2-ones with 1,4-related stereogenic centres across a double bond / J. Clayden, S. Warren // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1998. – № 17. – P. 2923–2932.
- 193.** *Obinata R.* Stereodivergent Construction of Aminodiols with a CF₃ Group / R. Obinata, T. Kawasaki-Takasuka, T. Yamazaki // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, № 19. – P. 4316–4319.
- 194.** *Buchstaller H.-P.* Solid phase synthesis of oxazolidinones via a novel cyclisation/cleavage reaction / H.-P. Buchstaller // *Tetrahedron.* – 1998. – Vol. 54, № 14. – P. 3465–3470.
- 195.** A Concise Enantioselective Entry to the Synthesis of Deoxy-azasugars / R. Martín, A. Moyano, M. A. Pericás, A. Riera // *Org. Lett.* – 2000. – Vol. 2, № 1. – P. 93–95.
- 196.** *Wróbel Z.* N-Substituted 5-Aryl-1,3-oxazolidin-2-ones from Arylethylene Oxides / Z. Wróbel, M. Bobin, R. Karczewski // *Polish J. Chem.* – 2006. – Vol. 80, № 6. – P. 907–912.
- 197.** *Iwakura Y.* Glycidyl Ether Reactions with Urethanes and Ureas. A New Synthetic Method for 2-Oxazolidones / Y. Iwakura, S. Izawa // *J. Org. Chem.* – 1964. – Vol. 29, № 2. – P. 379–382.
- 198.** Synthesis and antibacterial evaluation of oxazolidin-2-ones structurally related to linezolid / A. Ammazalorso, R. Amoroso, G. Bettoni et al. // *Il Farmaco.* – 2004. – Vol. 59, № 19. – P. 685–690.
- 199.** Vanadium(III) Chloride-Catalyzed Preparation of β -Amino Alcohols from Epoxides / G. Sabitha, G. S. K. K. Reddy, K. B. Reddy, J. S. Yadav // *Synthesis.* – 2003. – № 15. – P. 2298–2300.
- 200.** *Cherian S. K.* Enantioselective synthesis of (+)-L-733,060 / S. K. Cherian, P. Kumar // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2007. – Vol. 18, № 8. – P. 982–987.
- 201.** *Prévost S.* A stereoselective synthesis of (+)-L-733,060 from ethyl (R)-(+)-2,3-epoxypropanoate / S. Prévost, P. Phansavath, M. Haddad // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2010. – Vol. 21, № 1. – P. 16–20.
- 202.** Direct Catalytic Synthesis of Enantiopure 5-Substituted Oxazolidinones from Racemic Terminal Epoxides / G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone et al. // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 10. – P. 1983–1985.
- 203.** *Gilmet J.* Formal total synthesis of (–)- and (+)-balanol: two complementary enantiodivergent routes from vinyloxiranes and vinylaziridines / J. Gilmet, B. Sullivan, T. Hudlicky // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65, № 1. – P. 212–220.
- 204.** New Application of Burgess Reagent in its Reaction with Epoxides / U. Rinner, D. R. Adams, M. L. Dos Santos et al. // *Synlett.* – 2003. – № 9. – P. 1247–1252.
- 205.** *Barbachyn M. R.* Oxazolidinone Structure–Activity Relationships Leading to Linezolid / M. R. Barbachyn, C. W. Ford // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2003. – Vol. 42, № 18. – P. 2010–2023.
- 206.** Syntheses and biological evaluation of new cephalosporin-oxazolidinone conjugates / S. Yan, M. J. Miller, T. A. Wencewicz, U. Möllmann // *Med. Chem. Commun.* – 2010. – Vol. 1, № 2. – P. 145–148.

207. Synthesis of novel oxazolidinone antimicrobial agents / D. C. Ebner, J. C. Culhane, T. N. Winkelman et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16, № 5. – P. 2651–2660.
208. Synthesis and biological evaluation of enantiomerically pure pyrrolyl-oxazolidinones as a new class of potent and selective monoamine oxidase type A inhibitors / A. Mai, M. Artico, M. Esposito et al. // *Il Farmaco.* – 2003. – Vol. 58, № 3. – P. 231–241.
209. Synthesis and Antibacterial Activity of U-100592 and U-100766, Two Oxazolidinone Antibacterial Agents for the Potential Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Positive Bacterial Infections / S. J. Brickner, D. K. Hutchinson, M. R. Barbachyn et al. // *J. Med. Chem.* – 1996. – Vol. 39, № 3. – P. 673–679.
210. Пат. 6740754 США, МПК C07C 213/04, C07C 233/18, C07C 251/24. Process to produce oxazolidinones / B. A. Pearlman – № 10/422,334 ; заявл. 24.04.2003 ; опубл. 20.11.2003 // *РЖХим.* – 05.06. – 190.153П.
211. Design at the atomic level: Generation of novel hybrid biaryloxazolidinones as promising new antibiotics / J. Zhou, A. Bhattacharjee, S. Chen et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 23. – P. 6179–6183.
212. Synthesis and biological activity of novel oxazolidinones / B. Das, A. V. S. Rajarao, S. Rudra et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, № 22. – P. 6424–6428.
213. 3-Aryl-5-phenoxyethyl-1,3-oxazolidin-2-ones as positive allosteric modulators of mGluR2 for the treatment of schizophrenia: Hit-to-lead efforts / E. J. Brnardic, M. E. Fraley, R. M. Garbaccio et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, № 10. – P. 3129–3133.
214. Синтез 3-бензил-5-(4-нитрофенил)тиазол-2(3H)-тиона на основе 4-нитрофенилоксирана, бензиламина и сероуглерода / И. В. Кулаков, Г. М. Исабаева, О. А. Нуркенов, С. Д. Фазылов // *Химия гетероцикл. соед.* – 2009. – Т. 45, вып. 4. – С. 631–632.
215. Синтез нитрофенилсодержащих 1,3-тиазолин-2-тионов реакцией раскрытия оксирана некоторыми дитиокарбаматами / И. В. Кулаков, А. М. Газалиев, О. А. Нуркенов, Д. М. Турдыбеков // *Химия гетероцикл. соед.* – 2010. – Т. 46, вып. 4. – С. 618–623.
216. A New and Efficient Synthetic Method and Antibacterial Activities of Oxazolidinone Analogues / D. S. Yu, L. Huang, H. Liang, P. Gong // *Chin. Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 16, № 7. – P. 875–878.
217. Jäger V. Controlled Synthesis of Regio-, Enantio-, and Diastereomers of Amino-4-pentenediols from 1,4-Pentadien-3-ol via Epoxy-4-pentenols II. erythro- and threo-3-Amino-4-pentene-1,2-diols and erythro-2-Benzylamino-4-pentene-1,3-diol / V. Jäger, U. Stahl, W. Hümmer // *Synthesis.* – 1991. – № 9. – P. 776–782.
218. Кухар В. П. β-Гидроксид-α-аминокислоты. Асимметричный синтез. II. / В. П. Кухар, Ю. В. Танчук // *Журн. орг. та фарм. хімії.* – 2010. – Т. 8, вип. 4. – С. 21–39.
219. An efficient asymmetric synthesis of the four stereoisomers of 3-hydroxyisoleucine / T. Sunazuka, T. Nagamitsu, H. Tanaka et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – Vol. 34, № 28. – P. 4447–4448.
220. Torssell S. A practical synthesis of D-erythro-sphingosine using a cross-metathesis approach / S. Torssell, P. Somfai // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – Vol. 2, № 11. – P. 1643–1646.
221. Synthesis of N-glycan oxazolines: donors for endohexosaminidase catalysed glycosylation / T. W. D. F. Rising, T. D. W. Claridge, N. Davies et al. // *Carbohydr. Res.* – 2006. – Vol. 341, № 10. – P. 1574–1596.
222. McCombie S. W. Cyclofunctionalisation reactions of epoxyalcohol derivatives. 3. Cyclisation acyl migration of n-benzoylcarbamates to stereodefined oxazolidinones. A new, diastereospecific route to thiamphenicol / S. W. McCombie, T. L. Nagabhushan // *Tetrahedron Lett.* – 1987. – Vol. 28, № 45. – P. 5395–5398.
223. Gautun H. S. H. Preparation and Antimicrobial Studies of Acyclic Sulfamates / H. S. H. Gautun, T. Bergan, P. H. J. Carlsen // *Acta Chem. Scand.* – 1999. – № 53. – P. 446–452.
224. Wu H.-Y. An Efficient Synthetic Method for 3,3',4,4'-Biphenyltetracarboxylic Anhydride / H.-Y. Wu // *J. Ind. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 80, № 1. – P. 36–45.
225. Wipf P. Total Synthesis of the Enantiomer of the Antiviral Marine Natural Product Hennoxazole A / P. Wipf, S. Lim // *J. Am. Chem. Soc.* – 1995. – Vol. 117, № 1. – P. 558–559.
226. Winkler J. D. Two highly efficient syntheses of scalemic azocines / J. D. Winkler, J. E. Stelmach, J. Axten // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37, № 26. – P. 4317–4318.

227. Kollmann S. Highly stereoselective De-Novo synthesis of protected 2-amino-3-C-methyl-2,3-dideoxy-d-altrose / S. Kollmann, E. Nauha, D. Hoppe // *Tetrahedron*. – 2010. – Vol. 66, № 32. – P. 6162–6166.
228. Design and Synthesis of Piperidine-Containing Sphingoid Base Analogues / J. Cho, Y. M. Lee, D. Kim, S. Kim // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74, № 10. – P. 3900–3910.
229. Cycloaddition Reaction of 2,3-Disubstituted Oxiranes with Isocyanates by Highly Activated Catalyst; $\text{Ph}_4\text{SbI}-\text{Bu}_3\text{SnI}$ / M. Fujiwara, A. Baba, Y. Tomohisa, H. Matsuda // *Chem. Lett.* – 1986. – Vol. 15, № 11. – P. 1963–1966.
230. Fujiwara M. Mechanistic Studies of Tetraphenylstibonium Iodide-Catalyzed Cycloaddition of Oxiranes with Heterocumulenes / M. Fujiwara, A. Baba, H. Matsuda // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1990. – Vol. 63, № 4. – P. 1069–1073.
231. Qian C. A Facile Synthesis of Oxazolidinones via Lanthanide-Catalyzed Cycloaddition of Epoxides with Isocyanates / C. Qian, D. Zhu // *Synlett.* – 1994. – № 2. – P. 129–130.
232. Rezende P. Diastereoselective Approach to Substituted Oxazolidinones from Morita – Baylis – Hillman Adducts / P. Rezende, P. H. S. Paioti, F. Coelho // *Synth. Commun.* – 2010. – Vol. 41, № 2. – P. 227–242.
233. Buchstaller H.-P. Solid-Phase Synthesis of Oxazolidinones by Cycloaddition of Resin-Bound Epoxides with Isocyanates / H.-P. Buchstaller // *J. Comb. Chem.* – 2003. – Vol. 5, № 6. – P. 789–793.
234. Synthesis of triazole-oxazolidinones via a one-pot reaction and evaluation of their antimicrobial activity / J. A. Demaray, J. E. Thuener, M. N. Dawson, S. J. Sucheck // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 17. – P. 4868–4871.
235. Barros M. T. The first enantioselective [3+2] cycloaddition of epoxides to arylisocyanates: asymmetric synthesis of chiral oxazolidinone phosphonates / M. T. Barros, A. M. F. Phillips // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2010. – Vol. 21, № 21–22. – P. 2746–2752.
236. Trost B. M. On the Mechanism of Pd(0) Catalyzed Formation of Oxazolidin-2-ones from Vinyl Epoxides / B. M. Trost, R. Hurnaus // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – Vol. 30, № 30. – P. 3893–3896.
237. Trost B. M. Total Synthesis of (±)- and (+)-Valienamine via a Strategy Derived from New Palladium-Catalyzed Reactions / B. M. Trost, L. S. Chupak, T. Lübbers // *J. Am. Chem. Soc.* – 1998. – Vol. 120, № 8. – P. 1732–1740.
238. Trost B. M. Cis hydroxyamination equivalent. Application to the synthesis of (–)-acosamine / B. M. Trost, A. R. Sudhakar // *J. Am. Chem. Soc.* – 1987. – Vol. 109, № 12. – P. 3792–3794.
239. Larksarp C. Highly Enantioselective Synthesis of 1,3-Oxazolidin-2-imine Derivatives by Asymmetric Cycloaddition Reactions of Vinyloxiranes with Unsymmetrical Carbodiimides Catalyzed by Palladium(0) Complexes / C. Larksarp, H. Alper // *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 63, № 18. – P. 6229–6233.
240. Reactivity of Fullerene Epoxide: Preparation of Fullerene-Fused Thiirane, Tetrahydrothiazolidin-2-one, and 1,3-Dioxolane / X. Yang, S. Huang, Z. Jia et al. // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73, № 7. – P. 2518–2526.
241. Kojima N. One-Pot, Three-Component Synthesis of Chiral 4-Alkylidene-2-oxazolidinones / N. Kojima, S. Nishijima, T. Tanaka // *Synlett.* – 2009. – № 19. – P. 3171–3174.
242. Бакибаев А. А. Методы синтеза азотсодержащих гетероциклов с использованием мочевины и родственных соединений / А. А. Бакибаев, А. Ю. Яговкин, С. Н. Вострецов // *Усп. химии.* – 1998. – Т. 67, вып. 4. – С. 333–352.
243. Пат. 1541 А2 Армения. МПК C07D 263/20. Метод синтеза производных 5-метил-2-оксазолидона / Э. Г. Месропян, А. А. Аветисян, А. С. Галстян – № P20040022 ; заявл. 06.02.2004 ; опубл. 01.12.2004.
244. Новые фторсодержащие мономеры / Н. А. Недоля, В. П. Зиновьева, В. И. Комелькова, Б. А. Трофимов // *Журн. орган. химии.* – 1994. – Т. 30, вып. 8. – С. 1173–1177.
245. Su W. Ytterbium(III) Triflate Catalyzed One-Pot Synthesis of 1,3-Thiazolidin-2-imines from Epichlorohydrin and Thioureas / W. Su, C. Liu, W. Shan // *Synlett.* – 2008. – № 5. – P. 725–727.
246. Nishiyama Y. A facile method for the synthesis of 1,3-oxathiolan-2-ones by reaction of oxiranes, sulfur, and carbon monoxide / Y. Nishiyama, C. Katahira, N. Sonoda // *Tetrahedron*. – 2006. – Vol. 62, № 24. – P. 5803–5807.
247. An efficient approach to the synthesis of tri-substituted iminothiazolidenes and their effects on the human neuroblastoma cell line / M. Saeed, M. Abbas, A. Heinrich, W. Voelter // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44, № 32. – P. 6107–6110.

248. North M. Aluminium(salen) and Tetrabutylammonium Bromide Catalysed Synthesis of Cyclic Di- and Trithiocarbonates from Epoxides and Carbon Disulfide / M. North, P. Villuendas // *Synlett*. – 2010. – № 4. – P. 623–627.
249. Mohammad M. Synthesis of Steroidal Oxazolidine Thiones in the Cholestane Series / M. Mohammad, M. Thresiamma, R. Rakhshanda // *Synth. Commun.* – 2004. – Vol. 34, № 21. – P. 3989–3996.
250. Design, synthesis, and antibacterial activities of novel 3,6-bicyclic oximes: Length optimization and zero carbon linker oximes / D. Tang, Y. Gai, A. Polemeropoulos et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 15. – P. 5078–5082.
251. Synthesis and antibacterial activity of 4''-O-heteroarylcarbamoyl derivatives of macrolide / P. Xu, L. Liu, Z.-P. Jin et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 20. – P. 5507–5511.
252. Швайка Ол. Основи синтезу лікарських речовин / Ол. Швайка. – Донецьк: Східний видавничий дім, 2002. – 304 с.
253. Synthesis of 3,6-bicyclic oximes: A novel class of macrolide antibiotics / Y. Gai, D. Tang, G. Xu et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 24. – P. 6315–6318.
254. DMAP-catalyzed synthesis of 2-oxazolidinones from corresponding halohydrins using KOCN/DMF / K. C. Naidu, G. R. Babu, L. Gangaiah et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 8. – P. 1226–1229.
255. Total Synthesis of the Biphenomycins; II.1 Synthesis of Protected (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyornithines / U. Schmidt, R. Meyer, V. Leitenberger et al. // *Synthesis*. – 1991. – № 5. – P. 409–413.
256. 1-Окса-3-азапентален-2-оны как предшественники *цис*-2-аминоспиртов: синтез из пропаргиловых спиртов, CO₂ и аминов с применением реакции внутримолекулярного алкилирования оксазолидин-2-онов / Н. Б. Чернышева, А. А. Боголюбов, В. В. Нестеров и др. // *Химия гетероцикл. соед.* – 2003. – Т. 39, вып. 7. – С. 1067–1079.
257. Use of chiral glycerol 2,3-carbonate in the synthesis of 3-aryl-2-oxazolidinones / S. Jegham, A. Nedelec, P. Burnier et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, № 25. – P. 4453–4454.
258. Heterogeneous base catalyzed synthesis of 2-oxazolidinones/2-imidiazolidinones via transesterification of ethylene carbonate with β -aminoalcohols/1,2-diamines / S. R. Jagtap, Y. P. Patil, S.-I. Fujita et al. // *Appl. Catal. A: General*. – 2008. – Vol. 341, № 1–2. – P. 133–138.
259. Tosylated glycerol carbonate, a versatile *bis*-electrophile to access new functionalized glycidol derivatives / J. Rousseau, C. Rousseau, B. Lynikaite et al. // *Tetrahedron*. – 2009. – Vol. 65, № 41. – P. 8571–8581.
260. Kim Y. J. Tetrahaloindate(III)-Based Ionic Liquids in the Coupling Reaction of Carbon Dioxide and Epoxides To Generate Cyclic Carbonates: H-Bonding and Mechanistic Studies / Y. J. Kim, R. S. Varma // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70, № 20. – P. 7882–7891.
261. Coupling Reactions of CO₂ with Neat Epoxides Catalyzed by PPN Salts To Yield Cyclic Carbonates / W. N. Sit, S. M. Ng, K. Y. Kwong, C. P. Lau // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70, № 21. – P. 8583–8586.
262. Пат. 6271388 США, МПК B01J 27/12, C07B 53/00, C07B 61/00. Process for producing oxazolidin-2-one derivative / K. Yaegashi, Y. Furukawa, H. Yoshimoto – № 09/623,757 ; заявл. 01.03.1999 ; опубли. 07.08.2001 // *РЖХим.* – 02.21. – 190.115П.
263. Gong H. A Convenient method for the synthesis of 2-oxazolidinones from ethylene carbonate and primary aryl amines / H. Gong, N. Yang // *Heterocycles*. – 2009. – Vol. 78, № 8. – P. 2093–2100.
264. Okutani T. Studies on Azetidine Derivatives II, Reactions and Stereochemistry / T. Okutani, T. Kaneko, K. Masuda // *Chem. Pharm. Bull.* – 1974. – Vol. 22, № 7. – P. 1490–1498.
265. Структурные особенности диастереомерных оксазолидин-2-онов / Ю. Б. Чудинов, С. Б. Гашев, Ю. А. Стреленко и др. // *Изв. РАН, Серия хим.* – 2007. – № 1. – С. 133–139.
266. Чудинов Ю. Б. Синтез конденсированных неароматических гетероциклических систем на основе диоксоланонов и гидразина / Ю. Б. Чудинов, С. Б. Гашев, В. В. Семенов // *Изв. РАН, Серия хим.* – 2006. – № 12. – С. 2156–2163.
267. Xu G. Y. A Convenient Synthesis of Antibacterial Linezolid from (*S*)-Glyceraldehyde Acetonide / G. Y. Xu, Y. Zhou, M. C. Xu // *Chin. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 17, № 3. – P. 302–304.
268. Asymmetric Synthesis of Highly Substituted β -Nitro Alcohols and Enantiomerically Enriched 4,4,5-Trisubstituted Oxazolidinones / D. Crich, K. Ranganathan, S. Rumthao, M. Shirai // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, № 5. – P. 2034–2035.

269. Novel Heterocyclic Outer-Ring Dienes: N-Alkyl- and N-Aryl Substituted 4,5-Dimethylene-2-oxazolidinones / R. Hernandez, J. M. Sánchez, A. Gomez et al. // *Heterocycles*. – 1993. – Vol. 36, № 9. – P. 1951–1956.
270. Stereoselective intramolecular haloamidation of N-protected 3-hydroxy-4-pentenylamines and 4-hydroxy-5-hexenylamines / Y. Tamaru, S. Kawamura, T. Bando et al. // *J. Org. Chem.* – 1988. – Vol. 53, № 23. – P. 5491–5501.
271. Synthesis of oxazolidinones initiated by regio- and diastereo-controlled crotylation of α -dicarbonyl compounds / I. Shibata, R. Kojima, S. Tsunoi et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – Vol. 8, № 9. – P. 2009–2011.
272. Пат. 6288238 США, МПК C07D 263/24, C07F 5/04. Process for the preparation of 5-hydroxymethyl 2-oxazolidinone and novel intermediate / R. I. Hollingsworth, G. Wang – № 09/666,061 ; заявл. 19.09.2000 ; опубли. 11.09.2001 // РЖХим. – 02.17. – 190.101П.
273. New chemoenzymatic pathway for β -adrenergic blocking agents / A. Kamal, G. B. R. Khanna, T. Krishnaji et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2005. – Vol. 16, № 8. – P. 1485–1494.
274. Ray S. Synthesis of Benz[d]oxazolones Involving Concomitant Acetyl Migration from Oxygen to Nitrogen / S. Ray, S. Ghosh // *Synth. Commun.* – 2010. – Vol. 40, № 16. – P. 2377–2388.
275. Lu Y. Syntheses of Oxazolidinone, Imidazolidinone and Thiazolidinone Derivatives using a Polymer-Supported Diphenylphosphoryl Azide / Y. Lu, R. T. Taylor // *Heterocycles*. – 2004. – Vol. 62, № 4. – P. 869–876.
276. A facile synthesis of 2-oxazolidinones via Hofmann rearrangement mediated by bis(trifluoroacetoxy)iodobenzene / C. Yu, Y. Jiang, B. Liu, L. Hu // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol. 42, № 8. – P. 1449–1452.
277. Yakura T. Dirhodium(II)-Catalyzed C–H Amination Reaction of (*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylpropyl Carbamate: A Facile Preparation of Optically Active Monoprotected 2-Amino-2-methyl-1,3-propanediol / T. Yakura, Y. Yoshimoto, C. Ishida // *Chem. Pharm. Bull.* – 2007. – Vol. 55, № 9. – P. 1385–1389.
278. Ritter S. Synthesis of 4-benzyliden-2-oxazoliden derivatives via gold-catalyzed intramolecular hydroamination / S. Ritter, K. Hackeloer, H.-G. Schmalz // *Heterocycles*. – 2007. – Vol. 74, № 1. – P. 731–742.
279. Novel Syntheses of N-Aryloxazolidin-2-ones via Tandem Reactions of Vinyl Sulfonium Salts / C. Xie, D. Han, J. Liu, T. Xie // *Synlett*. – 2009. – № 19. – P. 3155–3158.
280. Regio- and stereoselective microwave-assisted synthesis of 5-alkyl-4-alkenyl-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-ones / M. Amador, X. Ariza, J. Boyer et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 6. – P. 935–938.
281. Structure and reactivity of bicyclic methylene aziridines prepared by intramolecular aziridination of allenes / J. Robertson, G. C. Feast, L. V. White et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – Vol. 8, № 13. – P. 3060–3063.
282. Christie S. D. R. Complementary Reactions of Allylic Carbamates Using Palladium(II): Formation of Oxazolidinones or Allylic Amides from a Common Precursor / S. D. R. Christie, A. D. Warrington, C. J. Luniss // *Synthesis*. – 2009. – № 1. – P. 148–154.
283. Direct catalytic diastereoselective Mannich reactions: the synthesis of protected α -hydroxy- β -aminoketones / N. E. Stainforth, G. A. Cutting, M. P. John, M. C. Willis // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2009. – Vol. 20, № 6. – P. 741–743.
284. Donohoe T. J. The tethered aminohydroxylation (TA) reaction / T. J. Donohoe, P. D. Johnson, R. J. Pye // *Org. Biomol. Chem.* – 2003. – Vol. 1, № 12. – P. 2025–2028.
285. Christie S. D. R. Osmium and Palladium: Complementary Metals in Alkene Activation and Oxidation / S. D. R. Christie, A. D. Warrington // *Synthesis*. – 2008. – № 9. – P. 1325–1341.
286. Huard K. N-Tosyloxycarbamates as Reagents in Rhodium-Catalyzed CH Amination Reactions / K. Huard, H. Lebel // *Chem. Eur. J.* – 2008. – Vol. 14, № 20. – P. 6222–6230.
287. Bach T. Intramolecular Iron(II)-catalyzed Nitrogen Transfer Reactions of Unsaturated Alkoxy carbonyl Azides: A Facile and Stereoselective Route to 4,5-Disubstituted Oxazolidinones / T. Bach, B. Schlummer, K. Harms // *Chem. Eur. J.* – 2001. – Vol. 7, № 12. – P. 2581–2594.
288. Miniejew C. New phenylselanyl group activation: synthesis of aziridines and oxazolidin-2-ones / C. Miniejew, F. Outurquin, X. Pannecoucke // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – Vol. 2, № 11. – P. 1575–1576.

- 289.** Ring-Closure Reactions through Intramolecular Displacement of the Phenylselenonyl Group by Nitrogen Nucleophiles: A New Stereospecific Synthesis of N-Tosyl and N-Benzoyl-1,3-oxazolidin-2-ones from β -Hydroxyalkyl Phenyl Selenides / M. Tiecco, L. Testaferri, A. Temperini et al. // *Chem. Eur. J.* – 2004. – Vol. 10, № 7. – P. 1752–1764.
- 290.** Formal Total Synthesis of ($\pm$)-Conduramine E Utilising the Bryce-Smith-Gilbert Photoamination Reaction / D. Chappell, M. G. B. Drew, S. Gibson et al. // *Synlett.* – 2010. – № 4. – P. 517–520.
- 291.** Titanium-Catalyzed Cyclopropanation of Boc-Protected Cyanohydrins: A Short Access to Aminocyclopropanecarboxylic Acid Derivatives / M. S. M. Pearson-Long, A. Beauseigneur, P. Karoyan et al. // *Synthesis.* – 2010. – № 20. – P. 3410–3414.
- 292.** *Robles-Machín R.* Gold-Catalyzed Synthesis of Alkylidene 2-Oxazolidinones and 1,3-Oxazin-2-ones / R. Robles-Machín, J. Adrio, J. C. Carretero // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71, № 13. – P. 5023–5026.
- 293.** Synthesis of NH-Aziridines from Vicinal Amino Alcohols Via the Wenker Reaction: Scope and Limitation / M. Zhu, L. Hu, N. Chen et al. // *Lett. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 5, № 3. – P. 212–217.
- 294.** Synthesis of (5*R*,10*S*,11*R*)-(+)-10,11-dihydro-5-methyl-5*H*-dibenzo[*a,d*]-cyclohepten-5,10-imin-11-ol: a hydroxylated metabolite of MK-0801 / R. D. Larsen, P. Davis, E. G. Corley et al. // *J. Org. Chem.* – 1990. – Vol. 55, № 1. – P. 299–304.
- 295.** *Righi G.* Stereo- and regioselective ring opening of alkenyl aziridines with metal halides / G. Righi, C. Potini, P. Bovicelli // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43, № 33. – P. 5867–5869.
- 296.** Highly efficient chemical fixations of carbon dioxide and carbon disulfide by cycloaddition to aziridine under atmospheric pressure / A. Sudo, Y. Morioka, E. Koizumi et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44, № 43. – P. 7889–7891.
- 297.** *Padwa A.* Epoxides and aziridines – a mini review / A. Padwa, S. Murphree // *ARKIVOC.* – 2006. – № iii. – P. 6–33.
- 298.** *Miller A. W.* (Salen)chromium(III)/DMAP: An Efficient Catalyst System for the Selective Synthesis of 5-Substituted Oxazolidinones from Carbon Dioxide and Aziridines / A. W. Miller, S. T. Nguyen // *Org. Lett.* – 2004. – Vol. 6, № 14. – P. 2301–2304.
- 299.** N-Tosylaziridine, a new substrate for chemical fixation of carbon dioxide via ring expansion reaction under atmospheric pressure / A. Sudo, Y. Morioka, F. Sanda, T. Endo // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol. 45, № 7. – P. 1363–1365.
- 300.** *Phung Ch.* The high yield and regioselective conversion of an unactivated aziridine to an oxazolidinone using carbon dioxide with ammonium iodide as the catalyst / Ch. Phung, A. R. Pinhas // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 34. – P. 4552–4554.
- 301.** *Dou X.-Y.* Catalyst-Free Process for the Synthesis of 5-Aryl-2-Oxazolidinones via Cycloaddition Reaction of Aziridines and Carbon Dioxide / X.-Y. Dou // *Synlett.* – 2010. – № 14. – P. 2159–2163.
- 302.** *Tascedda P.* Electrosynthesis of cyclic carbamates from aziridines and carbon dioxide / P. Tascedda, E. Dunach // *Chem. Commun.* – 2000. – № 6. – P. 449–450.
- 303.** *Kawanami H.* Regioselectivity and selective enhancement of carbon dioxide fixation of 2-substituted aziridines to 2-oxazolidinones under supercritical conditions / H. Kawanami, Y. Ikushima // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43, № 21. – P. 3841–3844.
- 304.** *Hancock M. T.* A convenient and inexpensive conversion of an aziridine to an oxazolidinone / M. T. Hancock, A. R. Pinhas // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44, № 29. – P. 5457–5460.
- 305.** Zirconyl chloride: an efficient recyclable catalyst for synthesis of 5-aryl-2-oxazolidinones from aziridines and CO₂ under solvent-free conditions / Y. Wu, L.-N. He, Y. Du et al. // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65, № 31. – P. 6204–6210.
- 306.** Naturally occurring α -amino acid: a simple and inexpensive catalyst for the selective synthesis of 5-aryl-2-oxazolidinones from CO₂ and aziridines under solvent-free conditions / H.-F. Jiang, J.-W. Ye, C.-R. Qi, L.-B. Huang // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 6. – P. 928–932.
- 307.** Synthesis of Substituted-(*l*)-Tryptophanols from an Enantiomerically Pure Aziridine-2-methanol / D. K. Pyun, C. H. Lee, H.-J. Ha et al. // *Org. Lett.* – 2001. – Vol. 3, № 26. – P. 4197–4199.
- 308.** WO 02/12184. MIIK C07C 227/32, C07D 203/08, C07D 263/24. Process for preparing α -amino acids and their derivatives including phenylalanine and homophenylalanine and their intermediates / W. K. Lee, H.-J. Yoo, H.-J. Ha – № PCT/KR01/01361 ; заявл. 10.08.2001 ; опубли. 14.02.2002.

- 309.** Novel Stereoselective Synthesis of Functionalized Oxazolidinones from Chiral Aziridines / C. S. Park, M. S. Kim, T. B. Sim et al. // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, № 1. – P. 43–49.
- 310.** A Novel Synthesis of 5-Functionalized Oxazolidin-2-ones from Enantiomerically Pure 2-Substituted N-[(*R*)-(+)- α -Methylbenzyl]aziridines / T. B. Sim, S. H. Kang, K. S. Lee, W. K. Lee // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, № 1. – P. 104–108.
- 311.** Lee W. K. Highlights of the Chemistry of Enantiomerically Pure Aziridine-2-carboxylates / W. K. Lee, H.-J. Ha // *Aldrichim. Acta.* – 2003. – Vol. 36, № 2. – P. 57–63.
- 312.** Experimental and theoretical investigations for the regio and stereoselective transformation of trans 1,2,3-trisubstituted aziridines into trans oxazolidin-2-ones / L. Testa, M. Akssira, E. Zaballos-García et al. // *Tetrahedron.* – 2003. – Vol. 59, № 5. – P. 677–683.
- 313.** Luppi G. A New Entry to Polyfunctionalized 4,5-*trans* Disubstituted Oxazolidin-2-ones from L-Aspartic Acid / G. Luppi, C. Tomasini // *Synlett.* – 2003. – № 6. – P. 797–800.
- 314.** Cardillo G. Aziridines and Oxazolines: Valuable Intermediates in the Synthesis of Unusual Amino Acids / G. Cardillo, L. Gentilucci, A. Tolomelli // *Aldrichim. Acta.* – 2003. – Vol. 36, № 2. – P. 39–50.
- 315.** Novel Stereocontrolled Preparation of Amino Polyols from 2,3-Aziridine Alcohols / G. Righi, A. Ferrara, A. Mari, P. Bovicelli // *Synth. Commun.* – 2010. – Vol. 40, № 11. – P. 1650–1657.
- 316.** Bergmeier S. C. Synthesis of Vicinal Amino Alcohols via a Tandem Acylnitrene Aziridination–Aziridine Ring Opening / S. C. Bergmeier, D. M. Stanchina // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62, № 13. – P. 4449–4456.
- 317.** 4,5-Disubstituted oxazolidinones: High affinity molecular effectors of RNA function / R. Anupam, A. Nayek, N. J. Green et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 12. – P. 3541–3544.
- 318.** Katz S. J. A Method for the Parallel Synthesis of Multiply Substituted Oxazolidinones / S. J. Katz, S. C. Bergmeier // *J. Comb. Chem.* – 2002. – Vol. 4, № 2. – P. 162–166.
- 319.** Bergmeier S. C. Acylnitrene Route to Vicinal Amino Alcohols. Application to the Synthesis of (–)-Bestatin and Analogues / S. C. Bergmeier, D. M. Stanchina // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64, № 8. – P. 2852–2859.
- 320.** Synthesis of castanospermine / T. Machan, A. S. Davis, B. Liawruangrath, S. G. Pyne // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64, № 12. – P. 2725–2732.
- 321.** Trost B. M. Palladium-Catalyzed Ring Opening of Isoprene Monoxide with Nitrogen Nucleophiles – Asymmetric Synthesis of Branched Amino Sugars / B. M. Trost, C. Jiang, K. Hammer // *Synthesis.* – 2005. – № 19. – P. 3335–3345.
- 322.** Eissenstat M. A. A retro-Diels-Alder approach to oxazoles and imidazoles / M. A. Eissenstat, J. D. Weaver // *J. Org. Chem.* – 1993. – Vol. 58, № 12. – P. 3387–3390.
- 323.** Total Synthesis of Cytotoxic Anhydrophytosphingosine Pachastrissamine (Jaspine B) / P. Bhaket, K. Morris, C. S. Stauffer, A. Datta // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 5. – P. 875–876.
- 324.** Versatile route to 2,6-dideoxyamino sugars from non-sugar materials: Syntheses of vicensamine and kedarosamine / Y. Matsushima, T. Nakayama, S. Tohyama et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 2001. – № 6. – P. 569–577.
- 325.** Rational design of azepane-glycoside antibiotics targeting the bacterial ribosome / S. Barluenga, K. B. Simonsen, E. S. Littlefield et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14, № 3. – P. 713–718.
- 326.** Facile total synthesis of the antimalarial nonenolide / J. Liu, L. Zhang, J. He et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – Vol. 19, № 8. – P. 906–911.
- 327.** Katz S. J. Convenient methods for the hydrolysis of oxazolidinones to vicinal aminoalcohols / S. J. Katz, S. C. Bergmeier // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43, № 4. – P. 557–559.
- 328.** Bouside A. Synthesis of N-acyl- β -aminoalcohols from N-acyloxazolidinones mediated by sodium azide / A. Bouside, G. Sauve // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43, № 11. – P. 1961–1964.
- 329.** Diastereoconversion of 1-Alkynyl-2-aminoalkanols through Oxazoline-2-ones with S_N2 Type Inversion of the Hydroxy Group / S. Kano, T. Yokomatsu, H. Iwasawa, S. Shibuya // *Chem. Pharm. Bull.* – 1988. – Vol. 36, № 9. – P. 3296–3303.
- 330.** Large-scale synthesis of SB-462795, a cathepsin K inhibitor: the RCM-based approaches / H. Wang, H. Matsushashi, B. D. Doan et al. // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65, № 32. – P. 6291–6303.
- 331.** Potent pyrrolidine- and piperidine-based BACE-1 inhibitors / U. Iserloh, Y. Wu, J. N. Cumming et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 1. – P. 414–417.

332. Dubey A. A tethered aminohydroxylation route to *l*-arabino-[2*R*,3*S*,4*R*] and *l*-xylo-[2*R*,3*S*,4*S*]-C18-phytosphingosines / A. Dubey, P. Kumar // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, № 26. – P. 3425–3427.
333. Versatile and Stereoselective Synthesis of Diamino Diol Dipeptide Isosteres, Core Units of Pseudopeptide HIV Protease Inhibitors / F. Benedetti, S. Miertus, S. Norbedo et al. // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62, № 26. – P. 9348–9353.
334. Synthesis and biological activity of *S*-oxo-[(methylthio)-methyl]cysteinols / Z. Xi, X.-F. Cheng, W.-B. Chem, L.-Q. Cao // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 20. – P. 3337–3339.
335. Synthetic Studies Directed toward Kaitocephalin: A Highly Stereocontrolled Route to the Right-Hand Pyrrolidine Core / K. Takahashi, N. Haraguchi, J. Ishihara, S. Hatakeyama // *Synlett.* – 2008. – № 5. – P. 671–674.
336. Synthesis of carboxylic amides by ring-opening of oxazolidinones with Grignard reagents / D. Bensa, I. Coldham, P. Feinaugle et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2008. – Vol. 6, № 8. – P. 1410–1415.
337. Taniguchi T. Novel synthesis of 3-aminopropionitriles by ring opening of 2-oxazolidinones with cyanide ion / T. Taniguchi, N. Goto, H. Ishibashi // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, № 36. – P. 4857–4858.
338. Modular Synthesis of Chiral N-Protected β -Seleno Amines and Amides via Cleavage of 2-Oxazolidinones and Application in Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation / J. A. Sehnem, F. Vargas, P. Milani et al. // *Synthesis.* – 2008. – № 8. – P. 1262–1268.
339. Reduction and Carboxylation of 1-Chloromethyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolinium Salts. An Easy Entry to 1-Hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline Alkaloids / R. Suau, I. Ruiz, N. Posadas, M. Valpuesta // *Heterocycles.* – 1996. – Vol. 43, № 3. – P. 545–550.
340. Chibale K. The synthesis of optically active 2-phenylthio aldehydes / K. Chibale, S. Warren // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – Vol. 35, № 23. – P. 3991–3994.
341. α -Acylamino radical annelation in the diastereoselective synthesis of 1- and 5-substituted tetrahydropyrrolo[1,2-*c*]oxazole and 1-substituted pyrrolizidine derivatives / S. Kano, Y. Yuasa, K. Asami, S. Shibuya // *Chem. Lett.* – 1986. – Vol. 15, № 5. – P. 735–736.
342. Synthesis of chiral N-protected β -amino alcohols by the use of UNCAs / J.-A. Fehrentz, J.-C. Califano, M. Amblard et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – Vol. 35, № 4. – P. 569–571.
343. 5-Aryloxymethyl-2-oxazolidinones / C. D. Lunsford, R. P. Mays, J. A. Richman, R. S. Murphey // *J. Am. Chem. Soc.* – 1960. – Vol. 82, № 5. – P. 1166–1171.
344. Tietze L. F. Intra- and intermolecular hetero-Diels-Alder reactions. 34. Enantioselective total synthesis of the mycotoxin (–)-talaromycin B by a hetero Diels-Alder reaction / L. F. Tietze, C. Schneider // *J. Org. Chem.* – 1991. – Vol. 56, № 7. – P. 2476–2481.
345. Evans D. A. Total synthesis of (+)-calyculin A / D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton // *J. Am. Chem. Soc.* – 1992. – Vol. 114, № 24. – P. 9434–9453.
346. Dugovic B. Reversal of Regioselectivity of Nitron 1,3-Dipolar Cycloadditions by Lewis Acids / B. Dugovic, L. Fisera, C. Hametner // *Synlett.* – 2004. – № 9. – P. 1569–1572.
347. An Ireland–Claisen rearrangement approach to β -2,3-amino acids / P. M. Ylioja, A. D. Mosley, C. E. Chovilot, D. R. Carbery // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 7. – P. 1111–1114.
348. Syntheses and reactions of optically active α -aminoallenylstannanes and α -aminopropargylboranes / L. S. Hegedus, P. Ranslow, M. Achmatowicz et al. // *Pure Appl. Chem.* – 2006. – Vol. 78, № 2. – P. 333–339.
349. Ranslow P. B. D. Syntheses and Reactions of Optically Active α -Aminoallenylstannanes / P. B. D. Ranslow, L. S. Hegedus, C. de los Rios // *J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 69, № 1. – P. 105–111.
350. Achmatowicz M. Synthesis of 1-Deoxy-*d*-galactohomonojirimycin via Enantiomerically Pure Allenylstannanes / M. Achmatowicz, L. S. Hegedus // *J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 69, № 7. – P. 2229–2234.
351. Wee A. G. H. Stereoselective Synthesis of the Nonproteinogenic Amino Acid (2*S*,3*R*)-3-Amino-2-hydroxydecanoic Acid from (4*S*,5*S*)-4-Formyl-5-vinyl-2-oxazolidinone / A. G. H. Wee, D. D. McLeod // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, № 16. – P. 6268–6273.
352. Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction of Hydroxyketone Using a Et₂Zn/Linked-BINOL Complex: Synthesis of Either *anti*- or *syn*- β -Amino Alcohols / S. Matsunaga, T. Yoshida, H. Morimoto et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – Vol. 126, № 28. – P. 8777–8785.
353. An efficient asymmetric synthesis of grenadamide / R. Green, M. Cheeseman, S. Duffill et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46, № 46. – P. 7931–7934.

- 354.** Cook G. R. Chloride effect on the palladium-catalyzed allylic substitution vs elimination of cyclic vinyloxazolidinones and oxazolines / G. R. Cook, P. S. Shanker // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, № 28. – P. 4991–4994.
- 355.** Krantz A. Preparation of functionalized isocyanates utilizing a novel, reactive pyridinium salt / A. Krantz, B. Hoppe // *Tetrahedron Lett.* – 1975. – Vol. 16, № 9. – P. 695–698.
- 356.** Wakamatsu H. Lipase-Catalyzed Optical Resolution of 2-Oxazolidinones / H. Wakamatsu, Y. Terao // *Chem. Pharm. Bull.* – 1996. – Vol. 44, № 1. – P. 261–263.
- 357.** Palladium-Catalyzed Synthesis of N-Aryloxazolidinones from Aryl Chlorides / A. Ghosh, J. E. Sieser, M. Rion et al. // *Org. Lett.* – 2003. – Vol. 5, № 13. – P. 2207–2210.
- 358.** Highly Efficient CuI-Catalyzed Coupling of Aryl Bromides with Oxazolidinones Using Buchwald's Protocol: A Short Route to Linezolid and Toloxatone / B. Mallesham, B. M. Rajesh, R. Reddy et al. // *Org. Lett.* – 2003. – Vol. 5, № 7. – P. 963–965.
- 359.** Rosen T. A convenient and highly chemoselective method for the reductive acetylation of azides / T. Rosen, I. M. Lico, D. T. W. Chu // *J. Org. Chem.* – 1988. – Vol. 53, № 7. – P. 1580–1582.
- 360.** New N- and O-arylations with phenylboronic acids and cupric acetate / D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, № 19. – P. 2933–2936.
- 361.** 1,3-Dipolar Cycloaddition of N-Substituted Dipolarophiles and Nitrones: Highly Efficient Solvent-Free Reaction / T. B. Nguyen, A. Martel, R. Dhal, G. Dujardin // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73, № 7. – P. 2621–2632.
- 362.** Practical asymmetric access to carboxy-differentiated aspartate derivatives via 1,3-dipolar cycloaddition of a nitron with (*R*)-4-ethyl-N-vinyloxazolidin-2-one / T. B. Nguyen, T. M. H. Vuong, A. Martel et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2008. – Vol. 19, № 17. – P. 2084–2087.
- 363.** Stereoselective functionalisation of SuperQuat enamides: asymmetric synthesis of homochiral 1,2-diols and α -benzyloxy carbonyl compounds / O. Aciro, S. G. Davies, A. C. Garner et al. // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol. 64, № 39. – P. 9320–9344.
- 364.** Evolution of the Total Syntheses of Ustiloxin Natural Products and Their Analogues / P. Li, C. D. Evans, Y. Wu et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – Vol. 130, № 7. – P. 2351–2364.
- 365.** A Two-Carbon Homologation of Aldehydes and Ketones Using Enamides / L. You, L. F. Al-Rashid, R. Figueroa et al. // *Synlett*. – 2007. – № 11. – P. 1656–1662.
- 366.** Marshall J. A. Synthesis of a C1–C21 Subunit of the Protein Phosphatase Inhibitor Tautomycin: A Formal Total Synthesis / J. A. Marshall, M. M. Yanik // *J. Org. Chem.* – 2001. – Vol. 66, № 4. – P. 1373–1379.
- 367.** De los Ríos C. Reaction of Optically Active α -Aminoallenylstannanes with Aldehydes Formed in Situ from the Lewis-Acid-Catalyzed Rearrangement of Epoxides / C. De los Ríos, L. S. Hegedus // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70, № 16. – P. 6541–6543.
- 368.** Synthesis of the enantiomers of the dual function 2-nitroimidazole radiation sensitizer RB 6145 / A. D. Sercel, V. G. Beylin, M. E. Marlatt et al. // *J. Heteroc. Chem.* – 2006. – Vol. 43, № 6. – P. 1597–1604.
- 369.** Identifying structural features on 1,1-diphenyl-hexahydro-oxazolo[3,4-*a*]pyrazin-3-ones critical for Neuropeptide S antagonist activity / Y. Zhang, B. P. Gilmour, H. A. Navarro, S. P. Runyon // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 14. – P. 4064–4067.
- 370.** Синтез нового ряда N-спиранов на основе реакции N-аминометилирования 4,4-бис(нитроксиметил)оксазолидин-2-она / А. Г. Корепин, Л. Б. Романова, Н. М. Глушакова, Л. Т. Еременко // Всерос. конф. по органич. химии, 25–30 октября 2009 г. : Тез. докл. – Москва, 2009. – С. 230.
- 371.** Synthesis of the C1-side chain of zaragozic acid D and progress towards a total synthesis / A. Armstrong, P. A. Barsanti, T. J. Blench, R. Ogilvil // *Tetrahedron*. – 2003. – Vol. 59, № 3. – P. 367–375.
- 372.** Efficient construction of a chiral all-carbon quaternary center by asymmetric 1,4-addition and its application to total synthesis of (+)-bakuchiol / T. Esumi, H. Shimizu, A. Kashiya et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 48. – P. 6846–6849.
- 373.** Enantioselective total synthesis of callipeltoside A: two approaches to the macrolactone fragment / D. A. Evans, J. D. Burch, E. Hu, G. Jaeschke // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol. 64, № 21. – P. 4671–4699.
- 374.** Koch S. S. C. Enantioselective preparation of β -alkyl- γ -butyrolactones from functionalized ketene dithioacetals / S. S. C. Koch, A. R. Chamberlin // *J. Org. Chem.* – 1993. – Vol. 58, № 10. – P. 2725–2737.

- 375.** Sterically Congested Chiral N-Acetyl 2-Oxazolidinone as Acetyl Enolate Equivalents in Stereoselective Aldol Reactions / K. Otsuka, T. Ishizuka, K. Kimura, T. Kunieda // *Chem. Pharm. Bull.* – 1994. – Vol. 42, № 3. – P. 748–750.
- 376.** Asymmetric alkylations using SuperQuat auxiliaries – an investigation into the synthesis and stability of enolates derived from 5,5-disubstituted oxazolidin-2-ones / S. D. Bull, S. G. Davies, S. Jones, H. J. Sanganee // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1999. – № 4. – P. 387–398.
- 377.** Organic reaction mechanisms: Ed. A. C. Knipe, W. E. Watt. – Wiley&Sons. LTD, 2003. – 673 p.
- 378.** A Convenient, Room-Temperature–Organic Base Protocol for Preparing Chiral 3-(Enoyl)-1,3-oxazolidin-2-ones / V. A. Soloshonok, H. Ueki, C. Jiang et al. // *Helv. Chim. Acta.* – 2002. – Vol. 85, № 11. – P. 3616–3623.
- 379.** Nakamura S. Stereoselective synthesis of a C1–C6 fragment of pinnatoxin A via a 1,4-addition/alkylation sequence / S. Nakamura, F. Kikuchi, S. Hashimoto // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – Vol. 19, № 9. – P. 1059–1067.
- 380.** Ueberbacher B. J. Chemo-enzymatic synthesis of new ferrocenyl-oxazolidinones and their application as chiral auxiliaries / B. J. Ueberbacher, H. Griengl, H. Weber // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – Vol. 19, № 7. – P. 838–846.
- 381.** Shaya N. A. Resolution of pentafluorophenyl esters using oxazolidin-2-ones / N. A. Shaya, J. Eames // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 45. – P. 5892–5895.
- 382.** Synthesis, characterisation and application of enantiomeric isotopomers of Evans' oxazolidinones / E. Boyd, S. Chavda, E. Coulbeck et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2006. – Vol. 17, № 24. – P. 3406–3422.
- 383.** Parallel kinetic resolution of 2-methoxy and 2-phenoxy-substituted carboxylic acids using a combination of quasi-enantiomeric oxazolidinones / E. Boyd, S. Chavda, J. Eames, Y. Yohannes // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2007. – Vol. 18, № 4. – P. 476–482.
- 384.** Coulbeck E. Parallel kinetic resolution of active esters using a quasi-enantiomeric combination of (*R*)-4-phenyl-oxazolidin-2-one and (*S*)-4,5,5-triphenyl-oxazolidin-2-one / E. Coulbeck, J. Eames // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – Vol. 19, № 19. – P. 2223–2233.
- 385.** Probing the parallel resolution of Mosher's acid using a combination of quasi-enantiomeric oxazolidin-2-ones / S. Chavda, E. Coulbeck, M. Dingjan et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – Vol. 19, № 10. – P. 1274–1284.
- 386.** Parallel kinetic resolution of active esters using designer oxazolidin-2-ones derived from phenylglycine / S. Chavda, E. Coulbeck, M. Dingjan et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – Vol. 19, № 13. – P. 1536–1548.
- 387.** Enantioselective synthesis of *beta*-amino acids using hexahydrobenzoxazolidinones as chiral auxiliaries / G. Reyes-Rangel, E. Jiménez-González, J. L. Olivares-Romero, E. Juaristi // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – Vol. 19, № 24. – P. 2839–2849.
- 388.** Transition State π -Solvation by Aromatic Rings: An Electronic Contribution to Diels–Alder Reaction Diastereoselectivity / D. A. Evans, K. T. Chapman, D. T. Hung, A. T. Kawaguchi // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1987. – Vol. 26, № 11. – P. 1184–1186.
- 389.** Chiral bis(2-oxazoliny)xanthene (xabox)/transition-metal complexes catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reactions and Diels–Alder reactions / K. Phomreona, T. Takemono, Y. Ishima et al. // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64, № 8. – P. 1813–1822.
- 390.** Yamauchi M. The Influence of Ligand Side Chain on the Enantioselectivity of Lewis Acid Catalyzed Diels–Alder Reactions / M. Yamauchi, K. Itai, Y. Honda // *Chem. Pharm. Bull.* – 2002. – Vol. 50, № 9. – P. 1255–1257.
- 391.** Evans D. A. Bis(oxazoline)copper(II) complexes as chiral catalysts for the enantioselective Diels–Alder reaction / D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectra // *J. Am. Chem. Soc.* – 1993. – Vol. 115, № 14. – P. 6460–6461.
- 392.** Chuzel O. Assembly of chiral monodentate ligands to chelates by donor–acceptor interactions / O. Chuzel, C. Magnier-Bouvier, E. Schulz // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – Vol. 19, № 8. – P. 1010–1019.
- 393.** Hauck R.-S. The Enantiomers of the Valproic Acid Analogue 2-*n*-Propyl-4-pentynoic Acid (4-yn-VPA): Asymmetric Synthesis and Highly Stereoselective Teratogenicity in Mice / R.-S. Hauck, H. Nau // *Pharm. Res.* – 1992. – Vol. 9, № 7. – P. 850–855.

394. *Evans D. A.* Enantioselective aldol condensations. 2. Erythro-selective chiral aldol condensations via boron enolates / D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih // *J. Am. Chem. Soc.* – 1981. – Vol. 103, № 8. – P. 2127–2129.

395. *Magano J.* Expeditious, large scale preparation of ethyl (*R*)-5-methyl-3-oxo octanoate via a cross Claisen reaction between *N*-acyl oxazolidinone derivatives and the magnesium enolate of potassium ethyl malonate / J. Magano, T. N. Nanninga, D. D. Winkle // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 18. – P. 2956–2959.

396. Direct Entry to Peptidyl Ketones via SmI_2 -Mediated C–C Bond Formation with Readily Accessible *N*-Peptidyl Oxazolidinones / T. Mittag, K. L. Christensen, K. B. Lindsay et al. // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73, № 3. – P. 1088–1092.

397. *Ahn K. H.* Asymmetric aldol reactions employing a camphor-derived chiral oxazinone auxiliary / K. H. Ahn, S. Lee, A. Lim // *J. Org. Chem.* – 1992. – Vol. 57, № 19. – P. 5065–5066.

398. *Ahn K. H.* Diastereoselective alkylation reactions employing a camphor-based chiral oxazinone auxiliary / K. H. Ahn, A. Lim, S. Lee // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1993. – Vol. 4, № 12. – P. 2435–2436.

399. *Kuwahara S.* Enantioselective total synthesis of antiangiogenic pentaketide dimers, epoxyquinols A and B, through an asymmetric aldol approach to their common monomeric precursor / S. Kuwahara, S. Imada // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 547–549.

400. Enantioselective synthesis of (*S*)-2-amino-3-phosphonopropionic acid, (*S*)-AP-3, and (*R*)-2-amino-4-phosphonobutanoic acid, (*R*)-AP-4, via diastereoselective azidation of (*4R,5R*)-trans-*N*-[(diethoxyphosphoryl)propionyl]- and (*4R,5R*)-trans-*N*-[(diethoxyphosphoryl)butanoyl] hexahydrobenzoxazolidin-2-one / G. Reyes-Rangel, V. Marañón, C. G. Avila-Ortiz et al. // *Tetrahedron*. – 2006. – Vol. 62, № 35. – P. 8404–8409.

401. Asymmetric conjugate addition of thiols to (*E*)-3-crotonoyloxazolidin-2-one by iron or cobalt/pybox catalyst / M. Kawatsura, Y. Komatsu, M. Yamamoto et al. // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol. 64, № 16. – P. 3488–3493.

402. Chiral dienolate-based remote asymmetric induction: The asymmetric α -oxylation/Pd(0)-catalyzed allylic substitution sequence leading to γ -chiral α,β -unsaturated acid derivatives / M. Sugiura, Y. Yagi, S.-Y. Wei, T. Nakai // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, № 24. – P. 4351–4354.

403. (1*S*,2*S*)-1-Amino-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene: a new chiral auxiliary for asymmetric Reformatsky reactions / F. Orsini, G. Sello, A. M. Manzo, E. M. Lucci // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2005. – Vol. 16, № 11. – P. 1913–1918.

404. Towards the development of oxadiazinanones as chiral auxiliaries: synthesis and application of N_3 -haloacetyloxadiazinanones / T. R. Hoover, J. A. Groeper, R. W. Parrott II et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2006. – Vol. 17, № 12. – P. 1831–1841.

405. Synthesis and structure–activity studies of novel homomorpholine oxazolidinone antibacterial agents / J.-Y. Kim, F. E. Boyer, A. L. Choy et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, № 2. – P. 550–553.

406. Synthesis and Structure–Activity Relationship Studies of Highly Potent Novel Oxazolidinone Antibacterials / T. Komine, A. Kojima, Y. Asahina et al. // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51, № 20. – P. 6558–6562.

407. *Lohray V. B.* Novel anti-infective compounds / V. B. Lohray, B. B. Lohray, B. K. Srivastava // *Pure Appl. Chem.* – 2005. – Vol. 77, № 1. – P. 195–200.

408. Synthesis and antibacterial activities of novel oxazolidinones having cyclic sulfonamide moieties / S. J. Kim, M.-H. Jung, K. H. Yoo et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 21. – P. 5815–5818.

409. *Ghosh A. K.* Transition-State Mimetics for HIV Protease Inhibitors: Stereocontrolled Synthesis of Hydroxyethylene and Hydroxyethylamine Isosteres by Ester-Derived Titanium Enolate Syn and Anti-Aldol Reactions / A. K. Ghosh, S. Fidanse // *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 63, № 18. – P. 6146–6152.

410. *Wu Y.* Synthesis of a 5-oxo-2-Tetrahydrofuran Derivative of an Evans Auxiliary via a Novel Reaction Induced by Nucleophiles / Y. Wu, L. Li, Y.-P. Sun // *Synlett*. – 2004. – № 1. – P. 125–127.

411. Concise syntheses of (+)- and (–)-methylolactocins and phaseolinic acids / S. Haira, A. Karmakar, A. K. Giri, S. Hazra // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 22. – P. 3625–3627.

412. *Ward D. E.* The diastereoselective synthesis of (+)-actinobolin from *D*-glucose / D. E. Ward, B. F. Kaller // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – Vol. 34, № 3. – P. 407–410.

413. Burgess K. Transition-metal promoted hydroborations of alkenes, emerging methodology for organic transformations / K. Burgess, M. J. Ohlmeyer // *Chem. Rev.* – 1991. – Vol. 91, № 6. – P. 1179–1191.
414. Concise stereoselective synthesis of cis-3-alkoxy-2-carbomethoxy medium-ring oxacycles from (*R*)-3-(3-butenyl)-4-propynyloxazolidin-2-one / D. Sato, K. Fuyiwara, H. Kawai, T. Suzuki // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 9. – P. 1514–1517.
415. Agami C. Ring-closing metathesis of diolefinic oxazolidinones: a new access to tropanes and aminocyclitols / C. Agami, F. Couty, N. Rabasso // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol. 42, № 28. – P. 4633–4635.
416. Agami C. Synthesis of (–)- β -conhydrine and analogues using N-Boc-2-acyl oxazolidine methodology and ring closing metathesis / C. Agami, F. Couty, N. Rabasso // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – Vol. 41, № 21. – P. 4113–4116.
417. Davis A. S. Synthetic and spectroscopic studies on the structures of uniflorines A and B: structural revision to 1,2,6,7-tetrahydroxy-3-hydroxymethylpyrrolizidine alkaloids / A. S. Davis, T. Ritthiwigrom, S. G. Pyne // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64, № 21. – P. 4868–4879.
418. Reduction of 2,3-Dihydroisoxazoles to β -Amino Ketones and β -Amino Alcohols / P. Aschwanden, L. Kverno, R. W. Geisser et al. // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 25. – P. 5741–5742.
419. Some New Aspects of the Boyer Reaction / R. Chakraborty, V. Franz, G. Bez et al. // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 19. – P. 4145–4148.
420. Hori K. A Theoretical and Experimental Study on Acid-Catalyzed Isomerization of 1-Acylaziridines to the Oxazolines. Reexamination of a Possible S_Ni Mechanism by Using ab Initio Molecular Orbital Calculations / K. Hori, T. Nishiguchi, A. Nabeya // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62, № 10. – P. 3081–3088.
421. “Orthogonal” Lewis Acids: Catalyzed Ring Opening and Rearrangement of Acylaziridines / D. Ferraris, L. Drury, C. Cox, T. Lectka // *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 63, № 14. – P. 4568–4569.
422. Michel P. An Easy Access to 2,6-Dihydroxy-9-azabicyclo[3.3.1]nonane, a Versatile Synthons / P. Michel, A. Rassat // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 8. – P. 2572–2573.
423. Asymmetric synthesis of 5-isopropyl-oxazoline-4-imide as *syn*-hydroxyleucine precursor / G. Cardillo, L. Gentilucci, M. Gianotti, A. Tolomelli // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2001. – Vol. 12, № 4. – P. 563–569.
424. Chiral dipole-stabilized anions: experiment and theory in benzylic and allylic systems. Stereoselective deprotonations, pyramidal inversions, and stereoselective alkylations of lithiated (tetrahydroisoquinolyl)oxazolines / K. Rein, M. Goicoechea-Pappas, T. V. Anklekar et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1989. – Vol. 111, № 6. – P. 2211–2217.
425. Synthesis of the spiro fused β -lactone- γ -lactam segment of oxazolomycin / D. K. Mohapatra, D. Mondal, R. G. Gonnade et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 34. – P. 6031–6035.
426. A Contribution to the Asymmetric Synthesis of 3-Amino β -Lactams: The Diastereoselective [2+2] Cycloaddition Reaction of Chiral Aminoketene Equivalents with Enolizable Aldehyde-Derived Imines / C. Palomo, J. M. Aizpurua, M. Legido et al. // *Chem. Eur. J.* – 1997. – Vol. 3, № 9. – P. 1432–1441.
427. Lindsay K. B. Asymmetric Synthesis of (–)-Swainsonine / K. B. Lindsay, S. G. Pyne // *Austral. J. Chem.* – 2004. – Vol. 57, № 7. – P. 669–672.
428. Enantioselective Synthesis of 3,6-Dihydro-1*H*-pyridin-2-ones: Unexpected Regioselectivity in the Palladium-Catalyzed Decarboxylative Carbonylation of 5-Vinyloxazolidin-2-ones / J. G. Knight, S. W. Ainge, A. M. Harm et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – Vol. 122, № 12. – P. 2944–2945.
429. Asymmetric synthesis of di- and trisubstituted pyrrolidinones via zirconium-mediated intramolecular coupling of N-3-alkenyl carbamates / C. Denhez, J.-L. Vasse, D. Harakat, J. Szymoniak // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2007. – Vol. 18, № 3. – P. 424–434.
430. One-pot synthesis of 1-[(2-oxooxazolidin-5-yl)methyl] ureas and carbamates from 5-azidomethyl-2-oxazolidinone / G. Madhusudhan, G. Ravibabu, G. N. Reddy et al. // *Indian J. Chem. B.* – 2010. – Vol. 49, № 1. – P. 96–101.
431. Oxazolidinone to succinamide: a novel rearrangement reaction / M. Cheng, B. De, C. T. Wahl et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40, № 33. – P. 5975–5977.
432. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrones with (*S*)-(–)-4-Benzyl-N-methacryloyl-2-oxazolidinone / E. Tyrrell, J. Allen, K. Jones, R. Beauchet // *Synthesis.* – 2005. – № 14. – P. 2393–2399.

433. *Tao J.* Recent Advances in Developing Chemoenzymatic Processes for Active Pharmaceutical Ingredients / J. Tao, L. Zhao, N. Ran // *Org. Proc. Res. Dev.* – 2007. – Vol. 11, № 2. – P. 259–267.
434. Expedient formal synthesis of ($\pm$)-epibatidine using diastereoselective bromohydroxylation of aminocyclohexene derivatives / I. Cabanal-Duvillard, J.-F. Berrien, J. Royer, H.-P. Husson // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, № 29. – P. 5181–5184.
435. Amino alcohol and amino sugar synthesis by benzoylcarbamate cyclization / S. Knapp, P. J. Kukkola, S. Sharma et al. // *J. Org. Chem.* – 1990. – Vol. 55, № 22. – P. 5700–5710.
436. *Mévellec L.* Synthesis of a novel trisubstituted cyclobutane nucleoside analogue. Unexpected C4-C3 ring contractions in related reactions / L. Mévellec, M. Evers, F. Huet // *Tetrahedron.* – 1997. – Vol. 53, № 16. – P. 5797–5812.
437. *D'hooghe M.* Synthetic approaches towards 2-iminothiazolidines: an overview / M. D'hooghe, N. De Kimpe // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62, № 4. – P. 513–535.
438. *Docrx Y. Y. C.* Preparation and Addition of 3-Bromo-2-oxotetrahydro-1,3-oxazoles to Styrene and Derivatives Some New Tetramisole Intermediates / Y. Y. C. Docrx, A. J. M. De Knaep, R. W. H. Albert // *Synthesis.* – 1982. – № 6. – P. 511–512.
439. Efficient access to chiral N-substituted saccharin analogues via the directed ortho-lithiation of 3-N-arylsulfonyloxazolidin-2-ones / A. O. Aliyenne, Y. E. Khiari, Y. E. Kraiem et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 36. – P. 6405–6408.
440. Synthesis and pharmacological profile of 6-methyl-3-isopropyl-2*H*-1,2-benzothiazin-4(3*H*)-one 1,1-dioxide derivatives: non-steroidal anti-inflammatory agents with reduced ulcerogenic effects in the rat / Y. Kacem, J. Kraiem, E. Kerkeni et al. // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2002. – Vol. 16, № 4-5. – P. 221–228.
441. Efficient synthesis of new chiral 1,2-benzothiazin-3-one 1,1-dioxide derivatives via lateral lithiation of 3-N-mesitylenesulfonyl-1,3-oxazolidin-2-ones / A. O. Aliyenne, Y. Kraiem, Y. Kacem, B. B. Hassine // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 9. – P. 1473–1475.
442. Electrophilic α -thiocyanation of chiral and achiral N-acyl imides. A convenient route to 5-substituted and 5,5-disubstituted 2,4-thiazolidinediones / Y. R. Falck, S. Jao, R. N. Prasad, S. R. Koduru // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 6. – P. 1768–1771.
443. Asymmetric aziridine synthesis by aza-Darzens reaction of N-diphenylphosphinylimines with chiral enolates. Part 1: Formation of *cis*-aziridines / J. B. Sweeney, A. A. Cantrill, A. B. McLaren, S. Thobhani // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62, № 15. – P. 3681–3693.
444. *Duplantier A.* 3-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-ones as mGluR2 positive allosteric modulators: Hit-to lead and lead optimization / A. Duplantier, I. Efremov // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, № 9. – P. 2524–2529.
445. *Yeung K.-S.* Advances in the Total Synthesis of Biologically Important Marine Macrolides / Yeung K.-S., Paterson I. // *Chem Rev.* – 2005. – Vol. 105, № 12. – P. 4237–4313.
446. Synthesis and structure revision of tyroscherin, a growth inhibitor of IGF-1-dependent tumor cells / R. Katsutar, C. Shibata, K. Ishigami et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 49. – P. 7042–7045.
447. Structures of stemoxazolidinones A–F, alkaloids from *Stemona sessilifolia* / Y. Hitotsuyanagi, M. Hikita, G. Uemura et al. // *Tetrahedron.* – 2011. – Vol. 67, № 2. – P. 455–461.
448. *Betush M. P.* Use of Chiral Oxazolidinones for a Multi-Step Synthetic Laboratory Module / M. P. Betush, S. S. Murphree // *J. Chem. Educ.* – 2009. – Vol. 86, № 1. – P. 91.
449. Total Synthesis of (–)-Callipeltoside A / T. R. Hoyer, M. E. Danielson, A. E. May, H. Zhao // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75, № 21. – P. 7052–7060.
450. Concise and Enantioselective Synthesis of the Aminocyclitol Core of Hygromycin A / T. J. Donohoe, P. D. Johnson, R. J. Pye, M. Keenan // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 7 – P. 1275–1277.
451. *Kamiyama K.* An Enantioselective Synthesis of (–)-Fortamine / K. Kamiyama, S. Kobayashi, M. Ohno // *Chem. Lett.* – 1987. – Vol. 16, № 1. – P. 29–32.
452. *Knapp S.* Total synthesis of ($\pm$)-fortamine and ($\pm$)-2-deoxyfortamine / S. Knapp, M. Y. Sebastian, H. Ramanathan // *J. Org. Chem.* – 1983. – Vol. 48, № 24. – P. 4786–4788.
453. *Spande T. F.* Epibatidine: a novel (chloropyridyl)azabicycloheptane with potent analgesic activity from an Ecuadorian poison frog / T. F. Spande, H. M. Garraffo, M. W. Edwards et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1992. – Vol. 114, № 9. – P. 3475–3478.

454. Chen Z. Chemistry of 7-Azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dienes, 7-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-enes, and 7-Azabicyclo[2.2.1]heptanes / Z. Chen, M. L. Trudell // Chem. Rev. – 1996. – Vol. 96, № 9. – P. 1179–1193.
455. Эпibatидин и проблема неопиоидных анальгетиков / Г. А. Толстиков, В. М. Дембицкий, Т. Г. Толстикова, Э. Э. Шульц // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов (под ред. В. Г. Карцева). – М.: IBS Press, 2003. – Т. 1. – С. 418–449.
456. 6-Chloropyridazin-3-yl Derivatives Active as Nicotinic Agents: Synthesis, Binding, and Modeling Studies / L. Toma, P. Quadrelli, W.H. Bunnelle et al. // J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 45, № 18. – P. 4011–4017.
457. 3D QSAR Analyses-Guided Rational Design of Novel Ligands for the $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ Nicotinic Acetylcholine Receptor / H. Gohlke, S. Schwarz, D. Giindisch et al. // J. Med. Chem. – 2003. – Vol. 46, № 11. – P. 2031–2048.
458. Brandt P. Exploring the Chemistry of 3-Substituted 2-Azanorbornyls in Asymmetric Catalysis / P. Brandt, P. G. Andersson // Synlett. – 2000. – № 8. – P. 1092–1106.
459. Arjona O. Sequential Metathesis in Oxa- and Azanorbornene Derivatives / O. Arjona, A. G. Csaky, J. Plumet // Eur. J. Org. Chem. – 2003. – № 4. – P. 611–622.
460. Cabanal-Duvillard I. A Formal Asymmetric Synthesis of (–)-Epibatidine Using a Highly Diastereoselective Hetero Diels–Alder Reaction / I. Cabanal-Duvillard, J.-F. Berrien, L. Ghosez et al. // Tetrahedron. – 2000. – Vol. 56, № 23. – P. 3763–3769.
461. A Non-Antibacterial Oxazolidinone Derivative that Inhibits Epithelial Cell Sheet Migration / K. T. Mc Henry, S. V. Ankala, A. K. Ghosh, G. Fenteany // ChemBioChem. – 2002. – Vol. 3, № 11. – P. 1105–1111.
462. Мамедов Э. Г. Асимметрические реакции Дильса – Альдера циклопентадиена в синтезе хиральных производных норборнена / Э. Г. Мамедов, Е. И. Клабуновский // Журн. орган. химии. – 2008. – Т. 44, вып. 8. – С. 1113–1135.
463. Crimmins M. T. Diastereoselective Alkylations of Oxazolidinone Glycolates: A Useful Extension of the Evans Asymmetric Alkylation / M. T. Crimmins, K. A. Emmitten, Y. D. Katz // Org. Lett. – 2000. – Vol. 2, № 14. – P. 2165–2167.
464. Evans D. A. Diastereofacial selectivity in intramolecular diels-alder reactions of chiral triene-*n*-acyloxazolidones / D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha // Tetrahedron Lett. – 1984. – Vol. 25, № 37. – P. 4071–4074.
465. Ager D. J. Chiral Oxazolidinones in Asymmetric Synthesis / D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad // Aldrich. Acta. – 1997. – Vol. 30, № 1. – P. 3–12.
466. Gras J.-L. Synthesis of New Chiral Mixed *cis*-Tetraheterodecalines by Highly Selective Cyclization of N,N'-Bisalkyl 2,3-Diaminobutanediols / J.-L. Gras, E. Taulier // Synthesis. – 2006. – № 7. – P. 1093–1098.
467. Synthesis, Structure and Reactivity of an Evans-type Bis(imide) Derived From a C₂-Symmetric bis(oxazolidinone). A Reluctant Chiral Auxiliary / D. Tanner, C.J. Railton, I. Petterson, I. Sotofte // Acta. Chem. Scand. – 1999. – Vol. 53. – P. 703–709.
468. Lee S. C₂-Symmetric Bisphosphinobioxazoline as a Chiral Ligand. Highly Enantioselective Palladium-Catalyzed Allylic Substitutions and Formation of P,N,N,P Tetradentate Palladium (II) Complexes / S. Lee, C. W. Lim, C. E. Song et al. // J. Org. Chem. – 1999. – Vol. 64, № 12. – P. 4445–4451.
469. Орлов В.Д. Медицинская химия / В.Д. Орлов, В.В. Липсон, В.В. Иванов // Харьков: Фолио, 2005. – 461 с.
470. Lim D. Simple and Efficient Asymmetric -Alkylation and, -Bisalkylation of Acyclic Ketones by Using Chiral N-Amino Cyclic Carbamate Hydrazones / D. Lim, D. M. Coltart // Angew. Chem. Int. Ed. – 2008. – Vol. 47, № 28. – P. 5207–5210.
471. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский // М. : Новая волна, 2002. – Т. 1, 608 с., Т. 2, 539 с.
472. Slee A. M. Oxazolidinones, a new class of synthetic antibacterial agents: in vitro and in vivo activities of DuP 105 and DuP 721 / A. M. Slee, M. A. Wuonola, R. J. McRipley et al. // Antimicrob. Agents Chemother. – 1987. – Vol. 31, № 11. – P. 1791–1797.
473. Fan H. Synthesis and biological evaluation of new N-linked 5-triazolylmethyl oxazolidinones / H. Fan, Y. Chen, Z. Jianing // Eur. J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 43, № 8. – P. 1706–1714.
474. S. Cotton // Educ. Chem. – 2001. – Vol. 38, № 4. – P. 90 / РЖХим 02.19.–19А.76.

475. Development in research of oxazolidinone antibacterial agents / Q. Meng, J. Jin, J. Liu // *Chin. J. New Drugs*. – 2002. – Vol. 11, № 5. – P. 378–380.
476. *Buck M. L.* Linezolid Use for Resistant Gram-positive Infections in Children / M. L. Buck // *Pediatric Pharmacotherapy*. – 2003. – Vol. 9, № 6 (<http://www.healthsystem.virginia.edu/alive/pediatrics/PharmNews/200306.pdf>).
477. Oxazolidinones: a new class of compounds against tuberculosis / C. R. Kaiser, W. Cunico, A. C. Pinheiro et al. // *Rev. Bras. Farm.* – 2007. – Vol. 88, № 2. – P. 83–88.
478. Пат. 6281210 США, МПК A61P 31/04, C07D 263/20. Benzoic acid esters of oxazolidinones having a hydroxyacetyl piperazine substituent / J. B. Hester – № 09/732,088 ; заявл. 06.12.2000 ; опубл. 28.08.2001 // РЖХим. – 02.17. – 190.103П.
479. Пат. 6512112 США, МПК C07D 263/20, C07D 413/10, C07D 413/12. Aminoaryl Oxazolidinone N-oxides / R. C. Gadwood, B. V. Kamdar – № 09/894,019 ; заявл. 28.06.2001 ; опубл. 13.12.2001 // РЖХим. – 04.21. – 190.119П.
480. *Hutchinson D. K.* Oxazolidinone Antibacterial Agents: A Critical Review / D. K. Hutchinson // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 3, № 9. – P. 1021–1042
481. *Moellering R. C.* Linezolid: The First Oxazolidinone Antimicrobial / R. C. Moellering // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 138, № 2. – P. 135–142.
482. *Sood R.* Antimycobacterial Activities of Oxazolidinones: A Review / R. Sood, T. Bhadauria, M. Rao et al. // *Inf. Disord. Drug Targets*. – 2006. – Vol. 6, № 4. – P. 343–354.
483. Linezolid – The First Oxazolidinone in the Treatment of Nosocomial MRSA Pneumonia / O. Burkhardt, M. W. Pletz, C.-P. Mertgen, T. Welte // *Rec. Pat. Anti-Infect. Drug Discov.* – 2007. – Vol. 2, № 2. – P. 123–130.
484. *Manfredi R.* The First Years of Linezolid Experience in Clinical Practice: A Balance and Future Implications / R. Manfredi, L. Calza // *Anti-Infect. Agents Med. Chem.* – 2007. – Vol. 6, № 1. – P. 63–70.
485. *Nessaib M.* Synthesis of Substituted N-aryl-N'-Sulfamoyloxazolidin-2-ones with Potential Antibacterial Activity / Nessaib M., Abdaoui M., Djahoudi A. G. et al. // *Rec. Pat. Anti-Infect. Drug Discov.* – 2007. – Vol. 2, № 2. – P. 131–139.
486. *Reddy G. M.* A New Practical Synthesis of Linezolid: An Antibacterial Drug / G. M. Reddy, A. Ramulu, P. P. Reddy // *Lett. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 7, №1. – P. 45–49.
487. Пат. 6716980 США, МПК C07C 213/04, C07C 233/18, C07C 251/24. Process to produce oxazolidinones / B. A. Pearlman – № 10/607,697 ; заявл. 27.06.2003 ; опубл. 08.01.2004 // РЖХим. – 04.23. – 190.125 П.
488. Пат. 6413981 США, МПК C07D 413/10, C07D 471/04, C07D 487/04, C07D 498/04. Bicyclic heterocyclic substituted phenyl oxazolidinone antibacterials, and related compositions and methods / S. Paget, D. Hlasta – № 09/621,814 ; заявл. 21.07.2000 ; опубл. 02.07.2002 // РЖХим. – 03.06. – 190.155П.
489. Пат. 6608081 США, МПК C07D 413/10, C07D 471/04, C07D 487/04, C07D 498/04. Bicyclic heterocyclic substituted phenyl oxazolidinone antibacterials, and related compositions and methods / S. Paget, D. Hlasta – № 10/058,841 ; заявл. 28.01.2002 ; опубл. 31.10.2002 // РЖХим. – 04.21. – 190.119П.
490. Пат. 5929248 США, МПК C07D 261/06, C07D 263/20, C07D 263/30. Substituted heteroarylphenyloxazolidinones / M. R. Barbachyn, S. J. Brickner – № 08/842,282 ; заявл. 23.04.1997 ; опубл. 27.07.1999 // РЖХим. – 00.07. – 190.113П.
491. Пат. 19730847 Германия, МПК C07D 263/20, C07D 263/24, C07D 413/04. Tricyclisch substituierte Oxazolidinone / S. Bartel, W. Guarnieri, B. Riedl et al. – № 19730847.3 ; заявл. 18.07.1997 ; опубл. 28.01.1999 // РЖХим. – 00.01. – 190.113П.
492. Пат. 19907701 Германия, МПК C07D 471/04. Mit tricyclischen Indolen substituierte Oxazolidinone / S. Bartel, S. Raddatz, M. Härter et al. – № 19907701.0 ; заявл. 23.02.1999 ; опубл. 24.08.2000 // РЖХим. – 01.06. – 190.127П.
493. Пат. 19802235 Германия, МПК A61K 31/422, A61K 31/4985, A61K 31/5383, A61P 31/04, C07D 487/04, C07D 498/04. Mit tricyclischen Indolen substituierte Oxazolidinone / M. Ruppelt, S. Bartel, W. Guarnieri et al. – № 19802235.2 ; заявл. 22.01.1998 ; опубл. 29.07.1999 // РЖХим. – 00.12. – 190.102П.
494. Novel and potent oxazolidinone antibacterials featuring 3-indolylglyoxamide substituents / M. Takhi, G. Singh, C. Muruganic et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 18. – P. 5150–5155.

- 495.** *Bhaumik K.* 2,4-Dinitroimidazole: Microwave Assisted Synthesis and Use in Synthesis of 2,3-Dihydro-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazole Analogues with Antimycobacterial Activity / K. Bhaumik, K. G. Akamanchi // *J. Heterocyclic. Chem.* – 2004. – Vol. 41, №1. – P. 51–55.
- 496.** *Khalaj A.* Discovery of a novel nitroimidazolyl–oxazolidinone hybrid with potent anti Gram-positive activity: Synthesis and antibacterial evaluation / A. Khalaj, M. Nakhjiri, A. S. Negahbani // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46, № 1. – P. 65–70.
- 497.** Synthesis, SAR, and antibacterial activity of novel oxazolidinone analogues possessing urea functionality / N. Selvakumar, G. G. Rajulu, K. C. S. Reddy et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 2. – P. 856–860.
- 498.** Пат. 5910504 США, МПК A61K 31/42, A61K 31/422, A61P 31/04, C07D 413/10, C07D 471/04. Hetero-aromatic ring substituted phenyloxazolidinone antimicrobials / D. Hutchinson – № 08/875,800 ; заявл. 29.01.1996 ; опубл. 08.06.1999 // РЖХим. – 00.10. – 190.96П.
- 499.** *Varshney V.* Novel 4-N-substituted aryl but-3-ene-1,2-dione derivatives of piperazinyloxazolidinones as antibacterial agents / V. Varshney, N. Mishra // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, № 23. – P. 6810–6812.
- 500.** *Phillips O. A.* Synthesis and structure–antibacterial activity of triazolyl oxazolidinones containing long chain acyl moiety / O. A. Phillips, E. E. Udo, S. M. Samuel // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43, № 5. – P. 1095–1104.
- 501.** *Phillips O. A.* Synthesis and antibacterial activity of novel 5-(4-methyl-1*H*-1,2,3-triazole) methyl oxazolidinones / O. A. Phillips, E. E. Udo // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, № 8. – P. 3217–3227.
- 502.** Пат. 5922707 США, МПК A61K 31/54, C07D 498/04, C07D 513/04. Oxazolidinone antibacterial agent with tricyclic substituents / R. C. Thomas, G. J. Cleek, D. K. Hutchinson, H. Yamada – № 08/850,424 ; заявл. 02.05.1997 ; опубл. 13.07.1999 // РЖХим. – 00.13. – 190.103П.
- 503.** Пат. 6051716 США, МПК A61K 31/42, A61K 31/422, A61K 31/4439. Phenyloxazolidinones having a C-C bond to 4-8 membered heterocyclic rings / D. K. Hutchinson, T.-J. Poel, R. C. Thomas – № 09/247,346 ; заявл. 10.02.1999 ; опубл. 18.04.2000 // РЖХим. – 01.09. – 190.103П.
- 504.** Пат. 6166056 США, МПК A61K 31/42, A61K 31/422, A61K 31/4439. Phenyloxazolidinones having a C-C bond to 4-8 membered heterocyclic rings / R. C. Thomas, T.-J. Poel, M. D. Ennis et al. – № 09/138,205 ; заявл. 24.08.1998 ; опубл. 26.12.2000 // РЖХим. – 01.23. – 190.150П.
- 505.** Пат. 6518285 США, МПК C07D 413/12, C07D 413/14. Piperidinyloxy and pyrrolidinyloxy oxazolidinone antibacterials / M. A. Weidner-Wells, C. Boggs, D. Hlasta, E. Nelson – № 09/729,342 ; заявл. 05.12.2000 ; опубл. 01.08.2002 // РЖХим. – 03.15. – 190.120П.
- 506.** Пат. 6770664 США, МПК C07D 413/10, C07D 471/04, C07D 487/04, C07D 498/04. Bicyclic heterocyclic substituted phenyl oxazolidinone antibacterials, and related compositions and methods / S. D. Paget, D. J. Hlasta – № 09/457,271 ; заявл. 09.06.2003 ; опубл. 08.04.2004 // РЖХим. – 05.07. – 190.129П.
- 507.** *Adibpour N.* Synthesis and antibacterial activity of isothiazolyl oxazolidinones and analogous 3(2*H*)-isothiazolones / N. Adibpour, A. Khalay, S. Rayabalian // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45, № 1. – P. 19–24.
- 508.** Design and Synthesis of Novel 5-Acetylthiomethyl Oxazolidinone Analogs / L. Chen, J.-W. Wang, L. Hai et al. // *Synth. Commun.* – 2010. – Vol. 40, № 6. – P. 789–798.
- 509.** *Kim J.-Y.* Synthesis and structure–activity studies of novel homomorpholine oxazolidinone antibacterial agents / J.-Y. Kim, F. E. Boyer // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, № 2. – P. 550–553.
- 510.** *Salvadori Y.* Rhodium-catalyzed multicomponent synthesis of chiral oxazolopiperidines / Y. Salvadori // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66, № 21. – P. 3749–3753.
- 511.** Substituent Effects on the Antibacterial Activity of Nitrogen-Carbon-Linked (Azolyphenyl) oxazolidinones with Expanded Activity Against the Fastidious Gram-Negative Organisms *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* / M. J. Genin, D. A. Allwine, D. J. Anderson et al. // *J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 43, № 5. – P. 953–970.
- 512.** Synthesis and in vitro activity of new oxazolidinone antibacterial agents having substituted isoxazoles / A. N. Pae, H. Y. Kim, H. J. Joo et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1999. – Vol. 9, № 18. – P. 2679–2684.
- 513.** Пат. 5998406 США, МПК C07D 413/10. Oxazolidinone derivatives and pharmaceutical compositions / J. B. Hester – № 09/183,432 ; заявл. 30.10.1998 ; опубл. 07.12.1999 // РЖХим. – 00.24. – 190.298П.

- 514.** Пат. 5968962 США, МПК A61K 31/42, A61K 31/422, A61K 31/4439. Phenylloxazolidinones having a C-C bond to 4-8 membered heterocyclic rings / R. C. Thomas, T.-J. Poel, M. R. Barbachyn – № 08/696,313 ; заявл. 13.08.1996 ; опубл. 19.10.1999 // РЖХим. – 01.01. – 190.129П.
- 515.** Пат. 6277985 США, МПК C07D 263/20, C07D 413/10, C07D 413/12. Aminoaryl oxazolidinone N-oxides / R. C. Gadwood, B. V. Kamdar – № 08/709,998 ; заявл. 09.09.1996 ; опубл. 21.08.2001 // РЖХим. – 02.18. – 190.106П.
- 516.** Пат. 6515135 США, МПК C07D 263/20, C07D 413/10, C07D 413/12. Aminoaryl oxazolidinone N-oxides / R. C. Gadwood, B. V. Kamdar – № 09/988,079 ; заявл. 28.06.2001 ; опубл. 29.08.2002 // РЖХим. – 03.18. – 190.128П.
- 517.** Пат. 6512112 США, МПК C07D 263/20, C07D 413/10, C07D 413/12. Aminoaryl oxazolidinone N-oxides / R. C. Gadwood, B. V. Kamdar – № 09/894,019 ; заявл. 28.06.2001 ; опубл. 13.12.2001 // РЖХим. – 03.17. – 190.106П.
- 518.** Stereodivergent synthesis of sulfoxide-containing oxazolidinone antibiotics / J. R. Gage, W. R. Perrault, T.-J. Poel, R. C. Thomas // Tetrahedron Lett. – 2000. – Vol. 41, № 22. – P. 4301–4305.
- 519.** Identification of a Novel Oxazolidinone (U-100480) with Potent Antimycobacterial Activity / M. R. Barbachyn, D. K. Hutchinson, S. J. Brickner et al. // J. Med. Chem. – 1996. – Vol. 39, № 3. – P. 680–685.
- 520.** Zhon J. Design at the atomic level: Design of biarylloxazolidinones as potent orally active antibiotics / J. Zhon, A. Bhattacharjee // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – Vol. 18, № 23. – P. 6175–6178.
- 521.** Structure-Activity Relationship (SAR) Studies on Oxazolidinone Antibacterial Agents. 1. Conversion of 5-Substituent on Oxazolidinone / R. Tokuyama, Y. Takahashi, Y. Tomita et al. // Chem. Pharm. Bull. – 2001. – Vol. 49, № 4. – P. 347–352.
- 522.** Structure-Activity Relationship (SAR) Studies on Oxazolidinone Antibacterial Agents. 2. Relationship between Lipophilicity and Antibacterial Activity in 5-Thiocarbonyl Oxazolidinones / R. Tokuyama, Y. Takahashi, Y. Tomita et al. // Chem. Pharm. Bull. – 2001. – Vol. 49, № 4. – P. 353–360.
- 523.** Structure-Activity Relationship (SAR) Studies on Oxazolidinone Antibacterial Agents. 3. Synthesis and Evaluation of 5-Thiocarbamate Oxazolidinones / R. Tokuyama, Y. Takahashi, Y. Tomita et al. // Chem. Pharm. Bull. – 2001. – Vol. 49, № 4. – P. 361–367.
- 524.** Synthesis of new bioactive venlafaxine analogs: Novel thiazolidin-4-ones as antimicrobials / C. V. Kavitha, Basappa, S. N. Swamy et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol. 14, № 7. – P. 2290–2299.
- 525.** Пат. EP1277743 Европа, МПК A61K 31/421, A61K 31/422, A61K 31/426. Oxa(thia)zolidine derivative and anti-inflammatory drug / T. Masae, I. Keiichi, N. Tadayuki – № 01917503.3 ; заявл. 27.03.2001 ; опубл. 22.01.2003 // РЖХим. – 03.12. – 190.140П.
- 526.** Пат. 10034625 Германия, МПК C07D 413/14, C07D 487/04, C07D 491/10, C07D 498/04. Heterocyclisch substituierte Thienyl-Phenyl Oxazolidinone / U. Mueller, G. Handke, R. Fischer et al. – № 10034625.1 ; заявл. 17.07.2000 ; опубл. 31.01.2002 // РЖХим. – 02.21. – 190.116П.
- 527.** Пат. 19962924 Германия, МПК A61K 31/42, A61K 31/422, A61K 31/423. Substituted oxazolidinones and their use in the field of blood coagulation / A. Straub, T. Lampe, J. Pohlmann et al. – № 19962924.2 ; заявл. 24.12.1999 ; опубл. 05.07.2001 // РЖХим. – 02.08. – 190.98П.
- 528.** Пат. 10129725 Германия, МПК A61K 31/421, A61K 31/422, A61K 31/423. Kombinationstherapie substituierter Oxazolidinone / A. Straub, T. Lampe, J. Pernerstorfer et al. – № 10129725.4 ; заявл. 20.06.2001 ; опубл. 02.01.2003 // РЖХим. – 03.20. – 190.141П.
- 529.** Пат. 10105989 Германия, МПК A61K 31/422, A61K 31/5377, A61P 19/02. Substituierte Oxazolidinone und ihre Verwendung / A. Straub, T. Lampe, J. Pernerstorfer et al. – № 10105989.2 ; заявл. 09.02.2001 ; опубл. 14.08.2002 // РЖХим. – 03.12. – 190.141П.
- 530.** Пат. 82986 Україна, МПК A61K 31/422, A61K 31/435. Комбінація активних речовин, спосіб одержання комбінації, лікарський засіб та застосування комбінації / А. Штрауб, Т. Лампе, Й. Пернерштрофер та ін. – № 2004010387 ; заявл. 07.06.2002 ; опубл. 10.06.2008.
- 531.** Пат. 5578730 США, МПК C07C 229/34, C07D 209/48, C07D 217/26. Process for producing beta-aminoalcohols compounds / H. Hilpert – № 401,824 ; заявл. 09.03.1995 ; опубл. 26.11.1996.
- 532.** Kim T. H. 2-Imidazolidinones from 1,2-aminoalcohols. Applications to the synthesis of a 2-imidazolidinone analog of pilocarpine / T. H. Kim, H. Rapoport // J. Org. Chem. – 1990. – Vol. 55, № 11. – P. 3699–3702.

- 533.** Пат. 6696426 США, МПК A61K 31/4439, A61K 31/444, A61K 31/496. Preservative free ophthalmic oxazolidinone antibiotic drug delivery systems / S. K. Singh, L. A. Adams, P. Bandyopadhyay et al. – № 10/080,810 ; заявл. 22.02.2002 ; опубл. 06.02.2003 // РЖХим. – 05.03. – 190.270П.
- 534.** Пат. 6228870 США, МПК C07D 413/12. Oxazolidinones useful as alpha 1a adrenoreceptor antagonists / J. B. Nerenberg, M. G. Block, M. A. Patane, H. G. Selnick – № 09/437,841 ; заявл. 10.11.1999 ; опубл. 08.05.2001 // РЖХим. – 02.09. – 190.71П.
- 535.** Пат. 6319932 США, МПК C07D 413/12, C07D 521/00. Oxazolidinones useful as alpha 1a adrenoreceptor antagonists / J. B. Nerenberg, M. G. Block, H. G. Selnick, L. Payne – № 09/438,006 ; заявл. 10.11.1999 ; опубл. 20.11.2001 // РЖХим. – 02.23. – 190.142П.
- 536.** М. А. Тбихуиж, Т. В. Костюченко // Тр. Кубан. гос. технол. ун-та. – 2002. – Т. 13. – С. 120–123.
- 537.** Пат. 19654479 Германия, МПК C07D 413/14. Neue Oxazolidinderivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel / C. Tsaklakidis, L. Dörge – № 19654479.3 ; заявл. 27.12.1996 ; опубл. 02.07.1998 // РЖХим. – 00.19. – 190.119П.
- 538.** General strategy for a short and efficient synthesis of 3-hydroxy-4-methylprolines (HMP) / D. K. Mohapatra, D. Mondal, M. S. Chorghade, M. K. Gurjar // Tetrahedron Lett. – 2006. – Vol. 47, № 52. – P. 9215–9219.
- 539.** Пат. 86077 Украина, МПК C07D 263/20, C07D 263/22, C07D 233/24. Інгібітори СЕТР / А. Алі, Д. М. Наполітано, С. Ден та ін. – № a200701058 ; заявл. 01.07.2005 ; опубл. 25.03.2009.
- 540.** Identification and development of 5-chloro-2-oxo-6-(2-substitue phenyl-1,3-thiazol-4-yl)-3-substitue benzoxazole derivatives as inhibitor of COX / S. Unlu, S. Unlii, E. Banoglu et al. // Abstr. XX-st EFMC-ISMIC International Symposium on Medicinal Chemistry. – Vienna, Austria // Drugs Fut. – 2008. – Vol. 33, Suppl. A. – P. 312–313.
- 541.** Baytas S. N. Synthesis of novel potent antiplatelet and anti-inflammatory diarylpyrrazol derivatives / S. N. Baytas, S. Unlu, M. F. Sahin // Abstr. XX-st EFMC-ISMIC International Symposium on Medicinal Chemistry. – Vienna, Austria // Drugs Fut. – 2008. – Vol. 33, Suppl. A. – P. 65.
- 542.** Cankara S. Synthesis of 6-(substitue thiazole-4-yl)-2-oxo-3H-benzoxazole derivatives as potential inhibitors of COX-2 and thromboxane synthase / S. Cankara, E. Banoglu, S. Unlii // Abstr. XX-st EFMC-ISMIC International Symposium on Medicinal Chemistry. – Vienna, Austria // Drugs Fut. – 2008. – Vol. 33, Suppl. A. – P. 270.
- 543.** Пат. 178729 Польша, МПК A61K 31/42, A61K 31/485, C07D 263/04, C07D413/06. Novel derivatives of 3-amino-2-oxazolidynone, method of obtaining them and pharmaceutic agents containing such derivatives / Z. Chilmonczyk, J. Cybulski, J. Krzywda et al. – № PL19950310281 ; заявл. 05.09.1995 ; опубл. 17.03.1997 // РЖХим. – 01.03. – 190.137П.
- 544.** Uptake, Distribution, Metabolism and Excretion of Trimethadione in Rats / D. O. Thueson, C. D. Withrow, C. S. Giam, D. M. Woodbury // Epilepsia. – 1974. – Vol. 15, № 4. – P. 563–578.
- 545.** Preparation of enantiomerically pure *cis*- and *trans*-N-(propionyl)hexahydrobenzoxazolidin-2-ones / C. Anaya de Parrodi, E. Juaristi, L. Quintero, A. Clara-Sosa // Tetrahedron: Asymmetry. – 1997. – Vol. 8, № 7. – P. 1075–1082.
- 546.** Anaya de Parrodi C. Chiral 1,2-Amino Alcohols and 1,2-Diamines Derived from Cyclohexene Oxide: Recent Applications in Asymmetric Synthesis / C. Anaya de Parrodi, E. Juaristi // Synlett. – 2006. – № 17. – P. 2699–2715.
- 547.** High affinity ligands for the $\alpha 7$ nicotinic receptor that show no cross-reactivity with the 5-HT₃ receptor / S. R. Baker, Y. Boot, M. Brunavs et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 15, № 21. – P. 4727–4730.
- 548.** Walker D. P. Design, synthesis, structure–activity relationship, and *in vivo* activity of azabicyclic aryl amides as $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonists / D. P. Walker, D. G. Wishka, D. W. Piorowski // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol. 14, № 24. – P. 8219–8248.
- 549.** Пат. 19707628 Германия, МПК A61K 31/4525, A61K 31/454, A61P 25/00. Oxazolidinone / H. Boettcher, H. Greiner, C. Seyfried et al. – № 19707628.9 ; заявл. 26.02.1997 ; опубл. 27.08.1998 // РЖХим. – 00.18. – 190.129П.
- 550.** Пат. 6635769 США, МПК C07D 263/22, C07D 263/26, C07B 61/00. Process for making functionalized oxazolidinone compounds / B. E. Blass – № 10/009,081 ; заявл. 16.05.2000 ; опубл. 21.10.2003 // РЖХим. – 04.14. – 190.150П.

551. Пат. 6034247 США, МПК C07D 207/36, C07D 207/38, C07D 263/22. Oxazolidinones and methods for the synthesis and use of same / A. B. Smith, R. F. Hirschmann, P. Sprengeler et al. – № 08/843,031 ; заявл. 11.04.1997 ; опубл. 07.03.2000 // РЖХим. – 01.07. – 190.208П.

552. Пат. 53608 Україна, МПК C07D 243/14, A61K 31/42, A61K 31/421. Антагоністи рецептора адгезії, спосіб їх одержання (варіанти), фармацевтична композиція на їх основі та спосіб її одержання / Й. Ганте, Х. Юрасік, П. Раддатц та ін. – № 96041680 ; заявл. 26.04.1996 ; опубл. 17.02.2003.

553. Пат. 6747157 США, МПК C07C 227/32, C07D 263/20, C07D 263/26. Processes for the preparation of oho-oxazoline or alloamino acid derivatives / M. Kobayashi, H. Koike, M. Nagai – № 10/229,819 ; заявл. 27.08.2002 ; опубл. 20.03.2003 // РЖХим. – 05.03. – 190.181П.

554. Пат. 73339 Україна, МПК⁷ C07D 333/10, C07D 333/52, C07D 409/12. Заміщені оксазолідинони і їх застосування для запобігання згортанню крові / А. Штрауб, Т. Лампе, С. Польманн та ін. – № 2002076161, заявл. 11.12.2000; опубл. 15.07.2005.

555. Синтез 2-оксазолідинонов из (1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-нітрофеніл)-1,3-пропандіола / М. Мадесклер, П. Коудерт, В.П. Зайцев, Я.В. Зайцева // Химия гетероцикл. соед. – 2006. – № 4. – Р. 579–584.

556. Cytoxazone: A Novel Cytokine Modulator Containing a 2-Oxazolidinone Ring Produced by *Streptomyces* sp. / H. Kakeya, M. Morishita, H. Koshino et al. // J. Org. Chem. – 1999. – Vol. 64, № 3. – P.1052–1053.

557. Stereoselective syntheses of cytoxazone, a novel cytokine modulator, and its stereoisomers / Y. Sakamoto, A. Shiraishi, J. Seonhee, T. Nakata // Tetrahedron Lett. – 1999. – Vol. 40, № 22. – P.4023–4026.

558. Seki M. Synthetic Microbial Chemistry. XXXI. Synthesis of (-)-Cytoxazone, a Novel Cytokine Modulator Isolated from *Streptomyces* sp. / M. Seki, K. Mori // Eur. J. Org. Chem. – 1999. – № 11. – P. 2965–2967.

559. Miyata O. A Concise Synthesis of (-)-Cytoxazone and its Stereoisomers via Imino 1,2-Wittig Rearrangement / O. Miyata, H. Asai, T. Naito // Synlett. – 1999. – № 12. – P. 1915–1916.

560. A concise synthesis of (-)-cytoxazone and (-)-4-epi-cytoxazone using chlorosulfonylisocyanate / I. S. Kim, J. D. Kim, C. B. Ryu et al. // Tetrahedron. – 2000. – Vol. 62, № 40. – P. 9349–9358.

561. Пат. 10034627 Германия, МПК C07D 413/10. Aryl-substituierte Oxazolidinone mit Cytokin inhibitorischer Wirkung / R. Fischer, U. Mueller, G. Handke et al. – № 10034627.8 ; заявл. 17.07.2000 ; опубл. 31.01.2002 // РЖХим. – 02.21. – 190.117П.

562. A facile synthesis of carvedilol, β -adrenergic blocking agent, via a key 5-substituted-2-oxazolidinone intermediate / G. Madhusudhan, B. A. Kumar, U. S. Chintamani et al. // Ind. J. Chem., B. – 2010. – Vol. 49, № 5. – P. 606–610.

563. Синтез изомерных 2-оксазолідинонов из (1*R*,2*R*)- и (1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-нітрофеніл)-1,3-пропандіолов // М. Мадесклер, В. П. Зайцев, Ю. В. Зайцева, С. Х. Шарипова // Химия гетероцикл. соед. – 2007. – № 10. – С. 1562–1570.

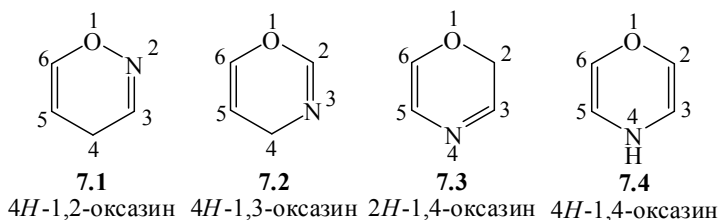
564. Stereoselective synthesis of β -hydroxy- α -amino acids from chiral cyanohydrins / P. Zandbergen, J. Brussee, A. van der Gen, C. G. Kruse // Tetrahedron: Asymmetry. – 1992. – Vol. 3, № 6. – P. 769–774.

565. Evans D. A. Asymmetric synthesis of the enkephalinase inhibitor thiorphan / D. A. Evans, D. J. Mathre, W. L. Scott // J. Org. Chem. – 1985. – Vol. 50, № 11. – P. 1830–1835.

*Frustra legit, qui non intelligit***Раздел 7****ШЕСТИЧЛЕННЫЕ 1,4-ОКСАЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ. СИНТЕЗ, СТРУКТУРА, РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ****7.1. ХАРАКТЕРИСТИКА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОРФОЛИНОВ**

Неослабеваемый интерес исследователей к насыщенным и ненасыщенным оксазетероциклическим соединениям обусловлен их высокой биологической активностью и реакционной способностью, которые существенно зависят от структурных фрагментов, связанных с гетероциклом.

Известны три ряда соединений, имеющих один атом кислорода и один атом азота в шестичленном цикле; они являются производными 1,2-, 1,3- и 1,4-оксазина. Из-за двухвалентности атома кислорода родоначальная циклическая система имеет только две двойные связи, причем в каждом из рядов существует изомерия, определяемая положением «дополнительного» атома водорода, который может находиться в метиленовой группе или в иминогруппе. В соответствии с правилами IUPAC, положение этого атома водорода (или заместителя, стоящего на его месте) обозначается так, как показано для соединений (7.1–7.4) [1]:



Наиболее важными из моноциклических 1,4-оксазинов являются тетрагидропроизводные [2]. Стоит отметить, что, в отличие от пятичленных 1,3-оксазетероциклов (разделы 4–6), химия морфолинов отражена в литературе намного меньше. Родоначальное соединение, морфолин или 1-окса-4-азациклогексан (т. кип. 128 °C) стал с 1935 г. продаваемым препаратом в США и с тех пор сделался одним из наиболее широко применяемых гетероциклических вторичных аминов, он является довольно сильным основанием (pK_a 8.7, меньше, чем у пиперидина) и мощным растворителем (морфолин > диоксан > пиридин > бензол), который широко применяется в промышленности и органическом синтезе. Известна специальная работа [3], посвященная экспериментальному определению стандартных термодинамических констант для морфолина и его простейших производных. В работе [4] методами динамического ЯМР изучена инверсия морфолинового цикла в N-сульфонильных производных. Морфолины часто используют как N-алкилирующие агенты, а также для синтеза энантиомерно чистых α -аминокислот [5] и β -аминоспиртов [6]. В 2004–2005 гг. опубликовано несколько обзоров, посвященных методам синтеза и биологической активности замещенных морфолинов и их производных [7–9].

7.5

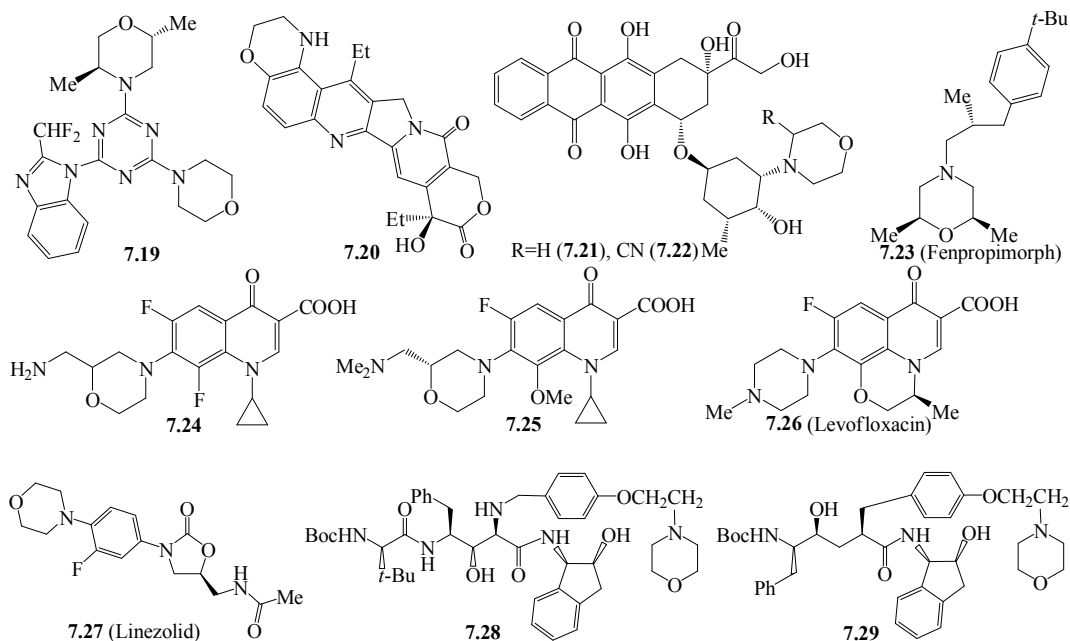
7.6 (cheloniin A)

7.7 (cheloniin C)

7.8 (acortatarin A)

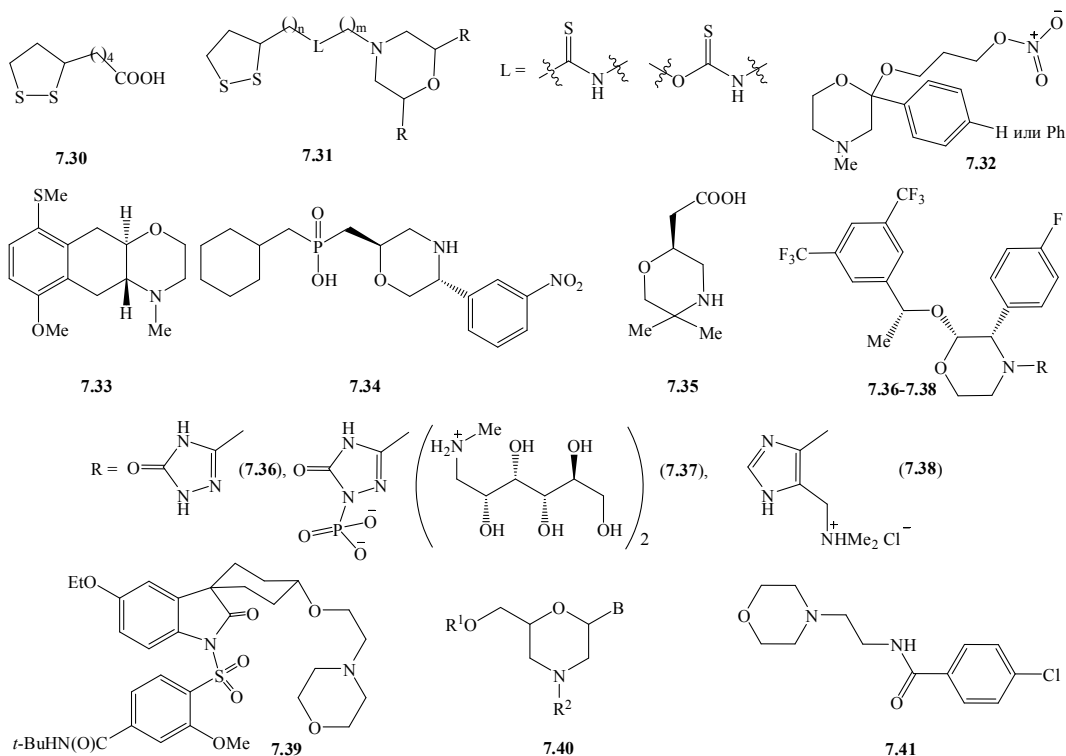
7.9 (acortatarin B)

Chemical structures of 12 novel 4,5,6,7-tetrahydro-2H-1,4-benzoxazine derivatives (7.10-7.18) are shown. The structures are arranged in two rows. The top row contains structures 7.10, 7.11, 7.12, and 7.13 (Reboxetin). The bottom row contains structures 7.14, 7.15, 7.16, 7.17, and 7.18. Each structure is a 4,5,6,7-tetrahydro-2H-1,4-benzoxazine derivative with various substituents. Structure 7.10 has a morpholine ring and an ethyl ester group. Structure 7.11 has a morpholine ring and a hydrochloride salt. Structure 7.12 has a morpholine ring and a hydrochloride salt. Structure 7.13 (Reboxetin) has a morpholine ring and a hydrochloride salt. Structure 7.14 has a morpholine ring and a hydrochloride salt. Structure 7.15 has a morpholine ring and a hydrochloride salt. Structure 7.16 has a morpholine ring and a hydrochloride salt. Structure 7.17 has a morpholine ring and a hydrochloride salt. Structure 7.18 has a morpholine ring and a hydrochloride salt.

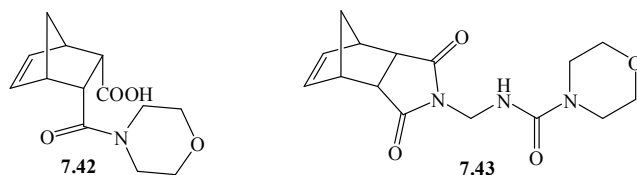


α -Липоевая кислота (**7.30**), известный антиоксидант, использована авторами [51] в качестве модельного соединения для синтеза группы новых антиоксидантов (**7.31**, $n = 4, 5$; $m = 2, 3$ $R = H, Me$). Хрисселис и соавт. сообщили о синтезе антиоксидантов (**7.32**), обладающих также гипохолестеролемической и гиполипидемической активностью [52–54]. Среди производных морфолина известно много агонистов и антагонистов различного рода рецепторов, например, амин (**7.33**) селективный α_1 -агонист [55], кислоты (**7.34**, **7.35**) селективные антагонисты GABA_B рецептора [56–58], соединения (**7.36–7.38**) антагонисты hNK-1 рецептора [59–63], сульфонамид (**7.39**, SR-121463), обладающий антидиуретическим эффектом, активный антагонист вазопрессиновых рецепторов V₂ [64–66].

Авторами [67–70] предложены 2,6-замещенные морфолины (например, **7.40**: $R^1 = H$, трифосфат, $R^2 = H, CPh_3$, $B = Ura, Cyt, N^4-Bz-Cyt, Ade, Gua, N^6-Bz-Ade, N^2-i-Bu-Gua$) в качестве аналогов рибонуклеозидов, активно применяемых в молекулярной биологии и биохимии [71]. В следующих работах описаны: ингибиторы γ -секретазы [72], селективные ингибиторы норэпинефрина (антидепрессанты) [73–76], ингибитор MAO моклобемид (**7.41**) [77], ингибиторы HER (Human Epidermal Growth Factor Receptor) киназ [78], ингибиторы холин киназ (ChoK) [79], ингибиторы PI3K киназ [80], ингибиторы цистеинпротеаз (cathepsin C) [81], селективные агонисты CB2 рецепторов [82], агонисты допаминовых рецепторов D₃ [83], ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы [84], лиганды $\alpha\beta_3/\alpha\beta_5$ рецепторов [85], антагонисты гистаминовых рецепторов H₃ [86], антикоагулянтные агенты [87], гастропрокинетики [88], препараты, подавляющие рост раковых клеток человека линий KB, K562, A375 и HS27 [89; 90], цитотоксины лейкемических клеток человека HL-60 [91], противовирусные препараты [92; 93] и антибактериальные препараты [94–97]. Исследование [98] показывает способность N-гидроксиэтилморфолина в нетоксичных дозах восстанавливать клетки паренхимы печени у крыс.



Недавно для каркасных соединений (7.42, 7.43), включающих морфолиновый фрагмент, показано наличие видов нейротропной активности (анальгетической, транквилизирующей, противосудорожной, противовоспалительной) [99–101].

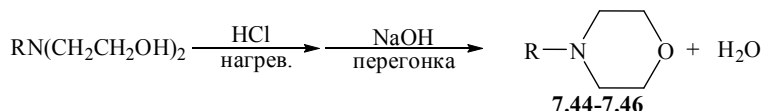


Известна специальная работа, посвященная квантово-химическому изучению механизма биodeградации морфолина (7.44) под действием цитохрома P450 [102]. Кроме широко изучаемых фармакологических свойств, морфолины нашли применение в качестве катализаторов ряда важных химических реакций [103–109].

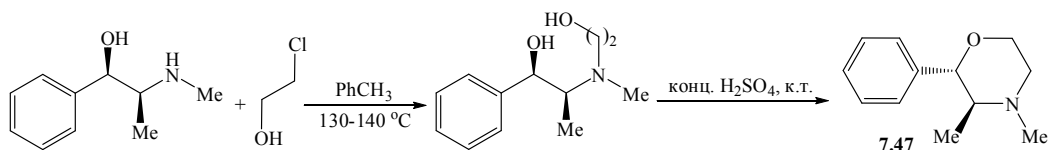
7.2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА МОРФОЛИНОВ

7.2.1. Синтез морфолинов на основе вицинальных аминспиртов и их N- и O-замещенных аналогов

В 1889 г. Кнорр [110] описал первый синтез морфолина (7.44) дегидратацией диэтанолamina нагреванием до 160 °C в концентрированной соляной кислоте (или 70 % серной кислоте) в запаянной ампуле в течение 12 ч (выход менее 10 %). Аналогично получают N-замещенные морфолины; в частности, дегидратацией ди(2-гидроксиэтил)аминов синтезируют N-метил- и N-фенилморфолины (7.45, 7.46), из последнего арильная группа может быть удалена с помощью нитрозиования и последующего щелочного гидролиза [1; 2].

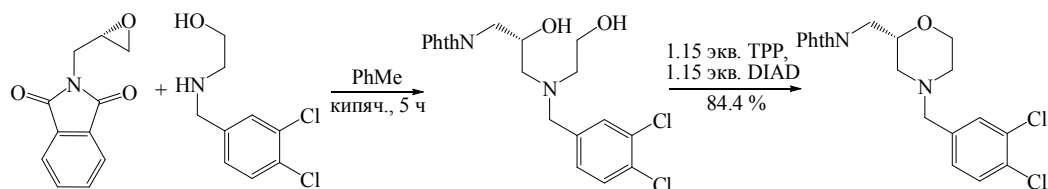


В 1956 г. опубликован первый синтез энантиомерно чистого фендиметразина (**7.47**) исходя из *L*-эфедрина и хлорэтанола (или этиленоксида) [111].

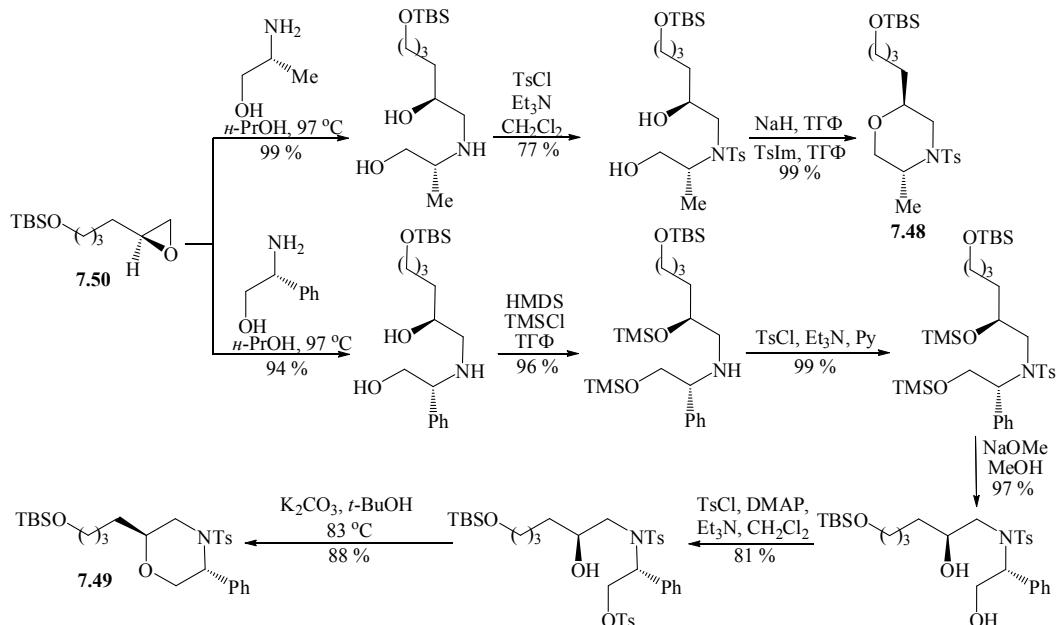


Дигидроксиамины (диэтаноламины) использованы для синтеза замещенных морфолинов также в работах [112–119]. Дегидратацию проводили путем длительного нагревания (до 24 ч при 130–180 °C) исходного соединения в высококипящих растворителях (ксилол, метансульфоновая кислота, 70 % водная серная кислота) в присутствии водоотнимающих средств (*n*-толуолсульфокислота, конц. серная кислота); при этом выходы целевых продуктов составили 29–92 %.

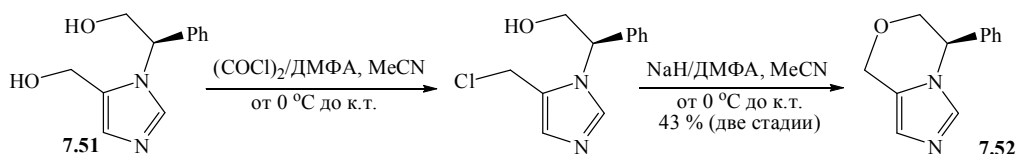
Авторы [120] использовали в качестве циклизующих реагентов трифенилфосфин (TPP, PPh_3) и диизопропилазодикарбоксилат (DIAD) в условиях реакции Мицунобу.



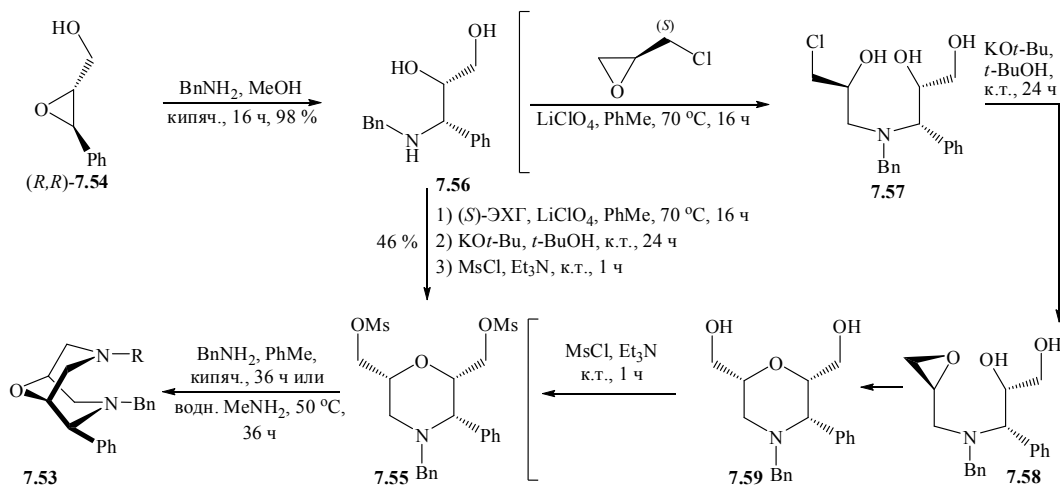
В работе [121] предложено две модификации эффективного способа стереоселективного синтеза *транс*-2,5-дизамещенных морфолинов (**7.48**, **7.49**) исходя из соединения (**7.50**). Использование тозилимидазола (TsIm) в циклизации *N*-тозил(бензил)диолов в морфолины отражено также в [107; 122], а синтез и использование реагента в препаративной органической химии – в [123–127].



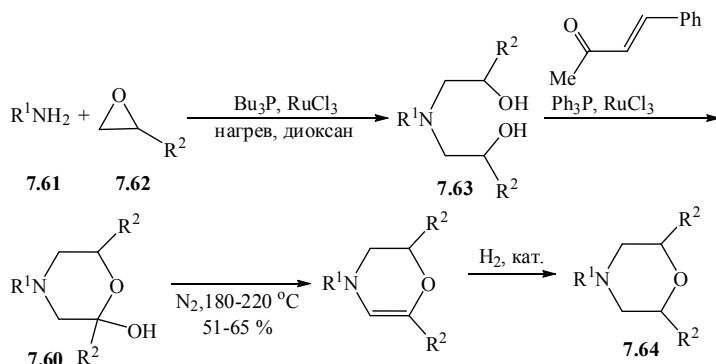
В [104] аминокдиол (7.51) с помощью оксалилхлорида сначала превращен в хлорпроизводное, дальнейшая циклизация которого в морфолиноимидазол (7.52) проходит под действием гидрида натрия.



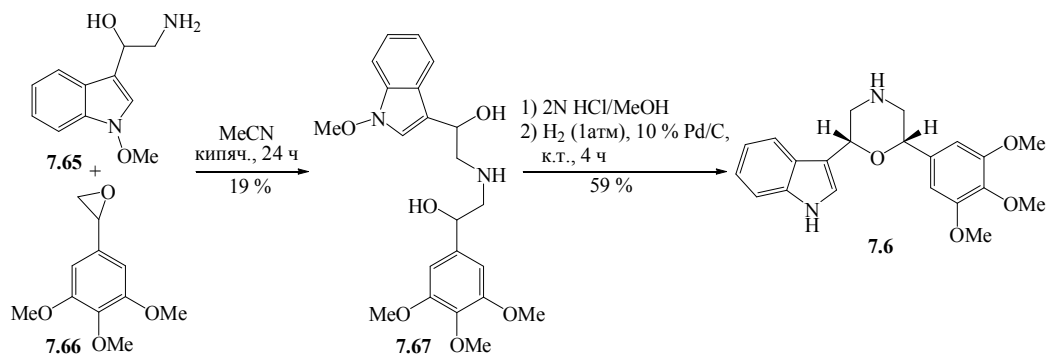
Авторы [128] для энантиоселективного синтеза морфолинов – 2-фенил-9-оксабиспиридинов (7.53, R = Bn (87 %), Me (90 %)), также использовали эпоксипроизводное – соединение (7.54). Синтез морфолина (7.55) проведен как трехстадийная *one-pot* процедура исходя из дигидроксиамин (7.56) без выделения промежуточных продуктов (7.57–7.59).



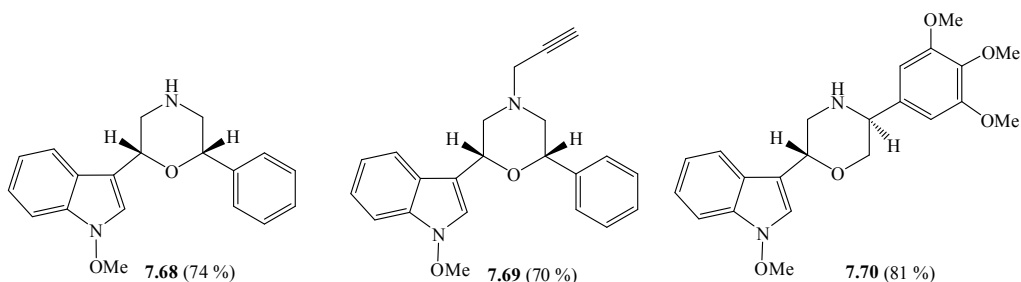
В работе [129] предложен подход к синтезу морфолинолов (7.60). Взаимодействие аминов (7.61, а R¹ = *t*-Bu, R² = Me; б R¹ = *i*-Pr, R² = Me; в R¹ = *n*-Pr, R² = Et) с эпоксидами (7.62), катализируемое трихлоридом рутения, приводит к смеси продуктов (7.60, 7.63, 7.64).



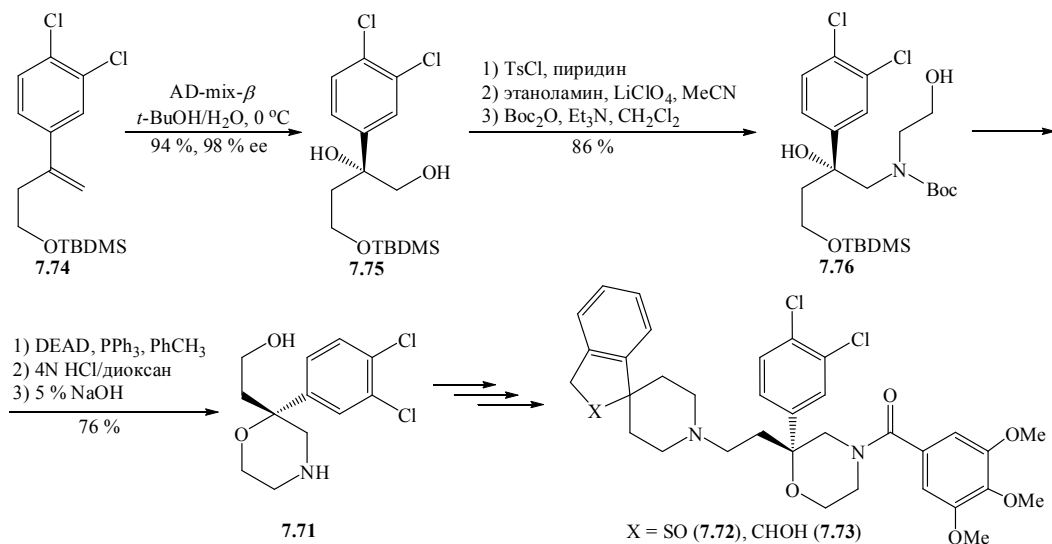
В ходе синтеза алкалоида (±)-хелонина А (7.6) Сомай и соавт. провели реакцию аминокспирта (7.65) с эпоксидом (7.66), при этом с низким выходом получено соединение (7.67). Далее кислотнo-катализируемая дегидратация и восстановительное расщепление N-O связи в метоксииндоле (7.67) приводят к целевому продукту (7.6) с выходом 59 % [12].



Те же авторы синтезировали ряд замещенных морфолинов (**7.68–7.70**) в условиях превращения (**7.67**→**7.6**) [12].

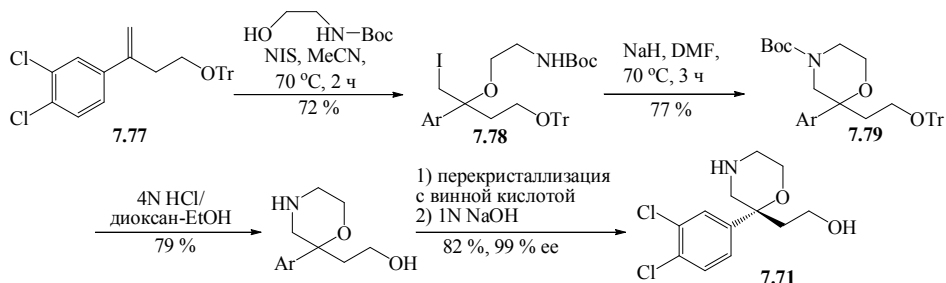


Ниши и сотр. разработали два метода получения продукта (**7.71**), ключевого интермедиата в синтезе антагонистов тахикининовых рецепторов (**7.72**, **7.73**). По первому пути асимметрическое дигидроксилирование по Шарплессу дает олефин (**7.74**, TBDMS = *t*-бутилдиметилсилил), далее превращающийся в гликоль (**7.75**) с 98 % ее. Селективное тозилрование первичного спирта, сопровождаемое замещением этаноламином и защитой аминогруппы, приводит к производному (**7.76**) с выходом 86 %. Для замыкания морфолинового цикла применена реакция Мицунобу [130; 131].

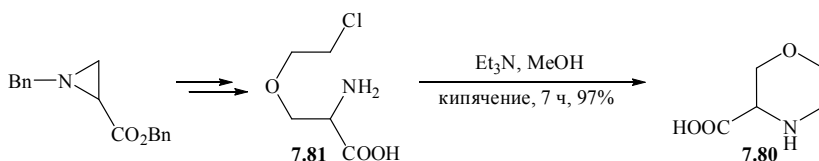


Альтернативный путь синтеза соединения (**7.71**) предполагает обработку олефина (**7.77**) *N*-йодсукцинимидом (NIS) с образованием ионного интермедиата, который атакует *N*-Вос-этаноламин. Соединение (**7.78**) обрабатывают основанием

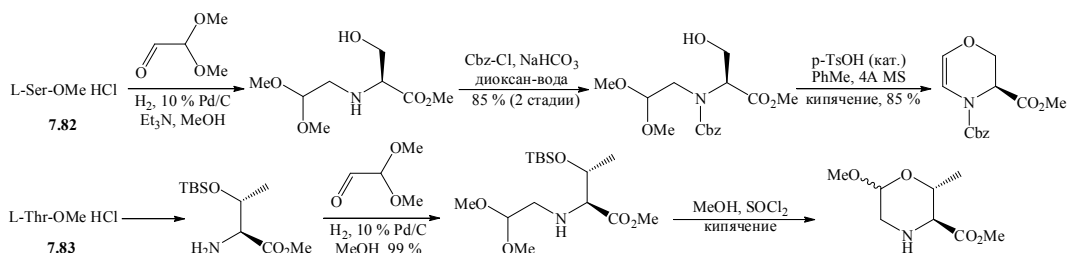
для замыкания морфолинового цикла. Снятие бутоксикарбонильной и тритильной защитных групп в морфолине (7.79) и перекристаллизация с *D*-(-)-винной кислотой приводит к целевому продукту (7.71) [132].



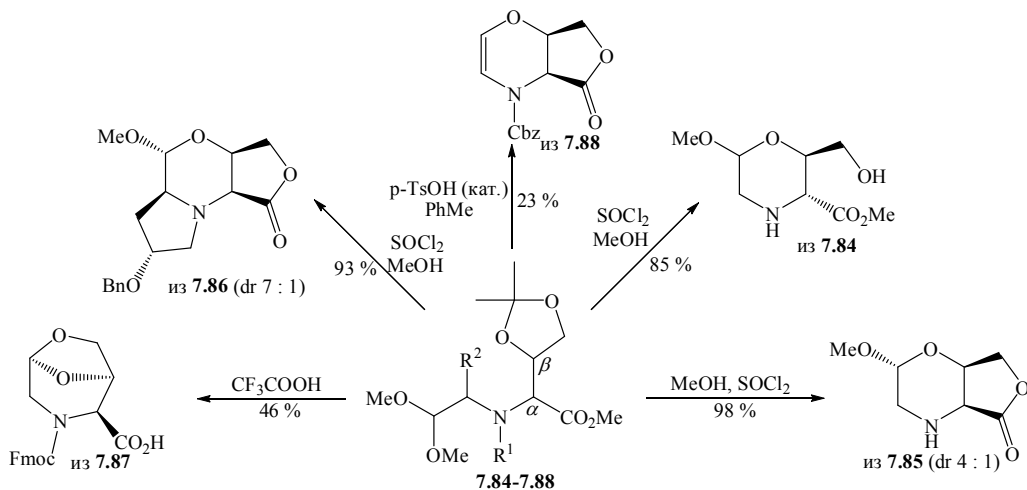
Важно отметить участие производных природных α -аминокислот в синтезе морфолинов. Так, 3-морфолинкарбоновую кислоту (7.80) можно получить из *O*-2-хлорэтилового эфира серина (7.81) [133].



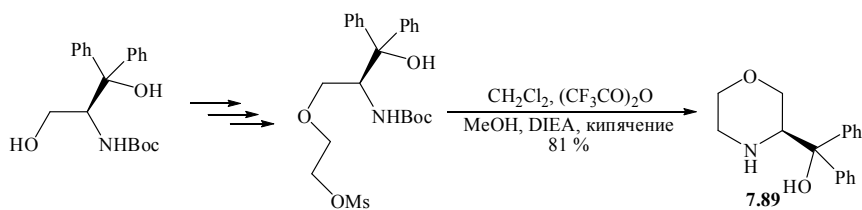
В [134] приведены методики синтеза метиловых эфиров 3-морфолинкарбоновых кислот исходя из гидрохлоридов метиловых эфиров *L*-серина (7.82) и *L*-треонина (7.83) [135].



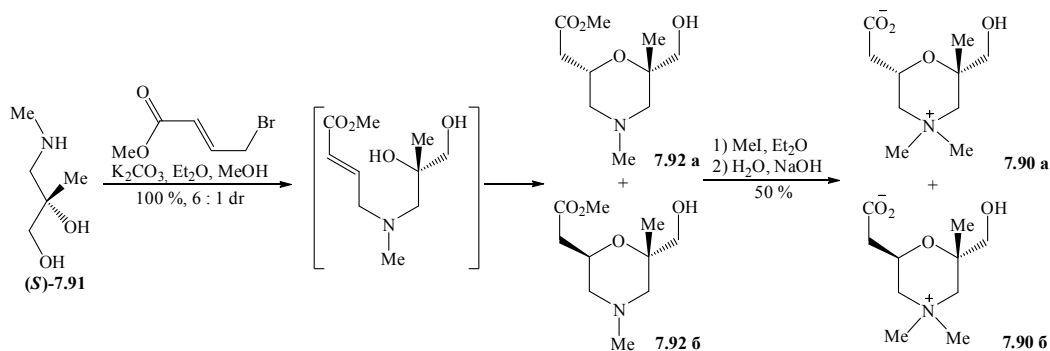
Ряд важных билдинг-блоков построен на основе аминокеталей, производных треонина (7.84–7.88, где 7.84: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\alpha = \text{R}$, $\beta = \text{R}$, 7.85: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\alpha = \text{S}$, $\beta = \text{R}$, 7.86: $\text{R}^1 - \text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{OBn})\text{CH}_2-$, $\alpha = \text{S}$, $\beta = \text{R}$, 7.87: $\text{R}^1 = \text{Fmoc}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\alpha = \text{S}$, $\beta = \text{R}$, 7.88: $\text{R}^1 = \text{Cbz}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\alpha = \text{S}$, $\beta = \text{R}$) [136].



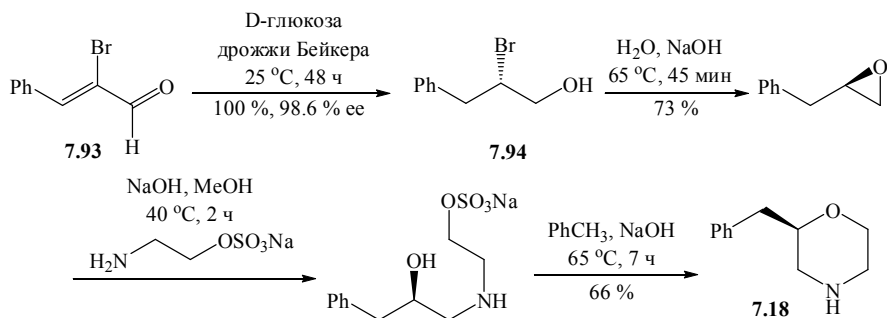
Нашедший применение в качестве катализатора энантиоселективного присоединения диэтилцинка к бензальдегидам морфолиноспирт (**7.89**) получен по методике [103].



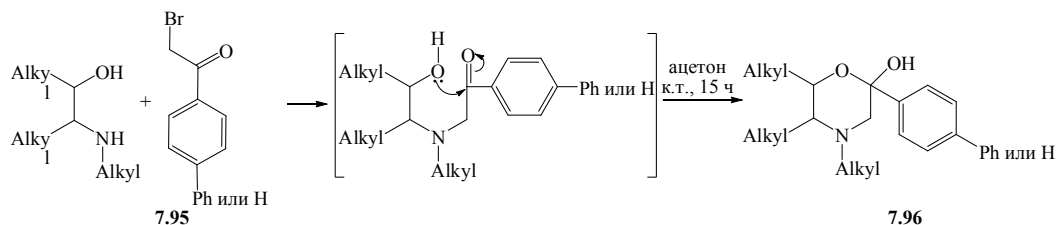
В ходе поиска ингибиторов фермента карнитин-ацетилтрансферазы испытаны морфолины (**7.90 а, б**). Из аминокспирта ((*S*)-**7.91**) соединения (**7.92 а, б**) синтезированы в виде смеси энантиомеров (6 : 1) в результате последовательной нуклеофильной атаки по аминогруппе и присоединения по Михаэлю. Смесь изомеров превращена в соединения (**7.90 а, б**) обработкой избытком йодистого метила и последующим гидролизом сложноэфирной группы [137].



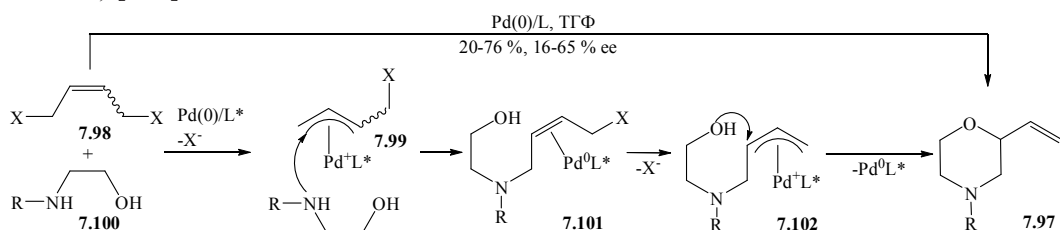
Хемоэнзиматический синтез (*R*)-2-бензилморфолина (**7.18**) проведен из альдегида (**7.93**). Для улучшения энантиоселективности реакции соединение (**7.93**) было адсорбировано на смоле XAD 1180 и затем восстановлено при помощи «дрожжей Бейкера» (Baker's yeast) до бромспирта (**7.94**), далее по приведенной схеме [24]. В [16] для синтеза ребоксетина (**7.13**) осуществлена аналогичная методика замыкания морфолинового цикла.



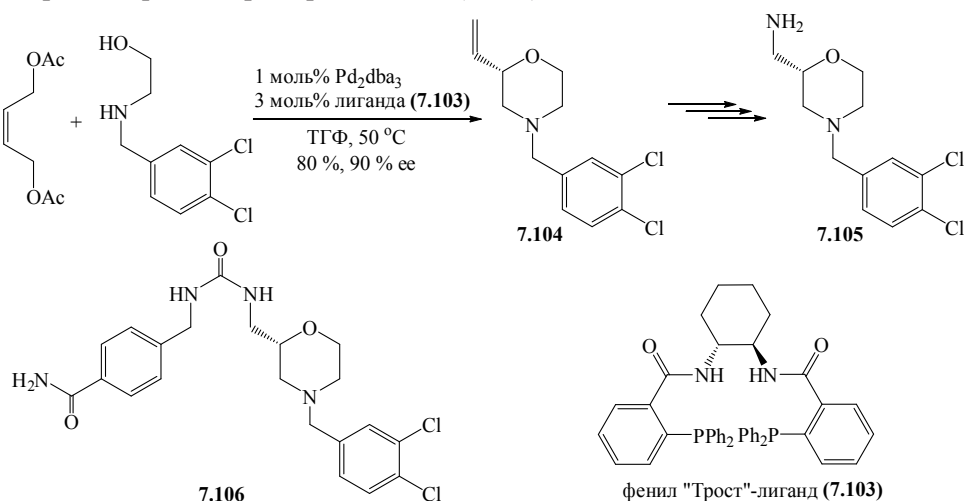
Рекка и соавт. в ряде работ [52–54; 138; 139] использовали замещенные бром-метилацетофеноны (**7.95**) как конденсирующие реагенты в синтезе морфолинов (**7.96**) – базовых соединений для синтеза потенциальных антиноцицептивных агентов.



N-Замещенные 2-винилморфолины (**7.97**) синтезируют с использованием палладиевых катализаторов. Обработка соединения (**7.98**) (X = ацетат, метилкарбонат, *трет*-бутилкарбонат) хиральным комплексом палладия(0) приводит к π -аллилпалладиевому комплексу (**7.99**). Этот продукт склонен к атаке N-защищенным этаноламином (**7.100**) и затем продукт (**7.101**) образует второй π -аллилпалладиевый интермедиат (**7.102**). Этот комплекс, возможно, атакует гидроксильная группа, при этом с высоким выходом получают морфолины (**7.97**, R = Bn) [140].

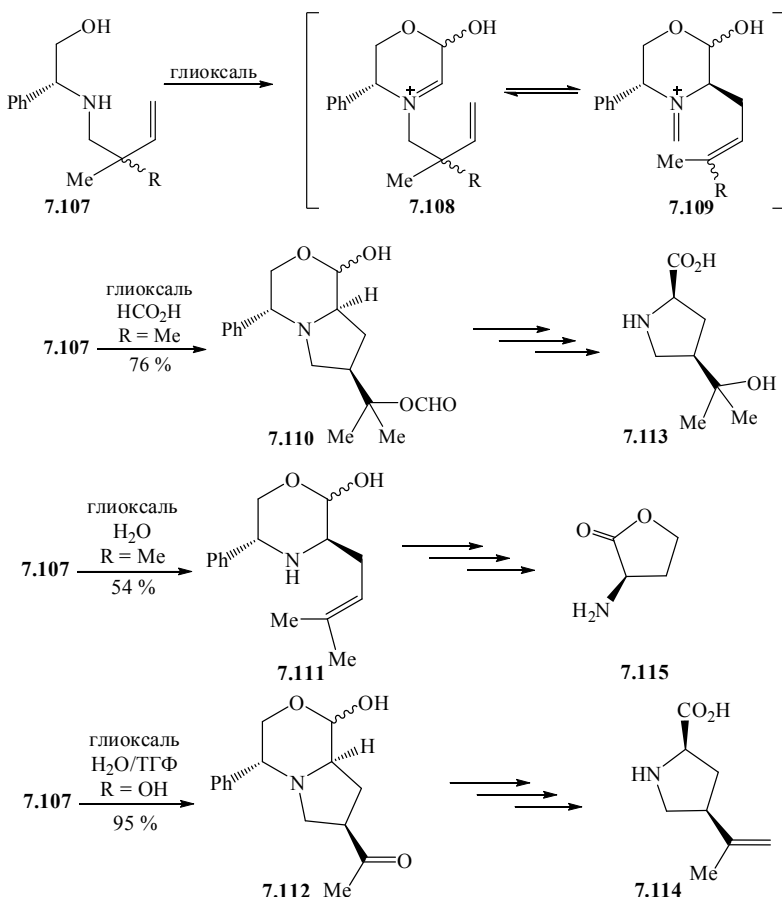


Последнее исследование получило дальнейшее развитие в работах [141–144], также посвященных катализируемому палладием асимметрическому аллильному замещению, приводящему к 2-винилморфолинам. Так, автором [141] проведен поиск оптимального лиганда (им оказался диамид (**7.103**) [145; 146]) в синтезе хирального морфолина (**7.104**) – ключевого промежуточного продукта при получении аминометилморфолина (**7.105**). На основе последнего синтезированы антагонисты CCR3 рецепторов, например мочевины (**7.106**) [15].

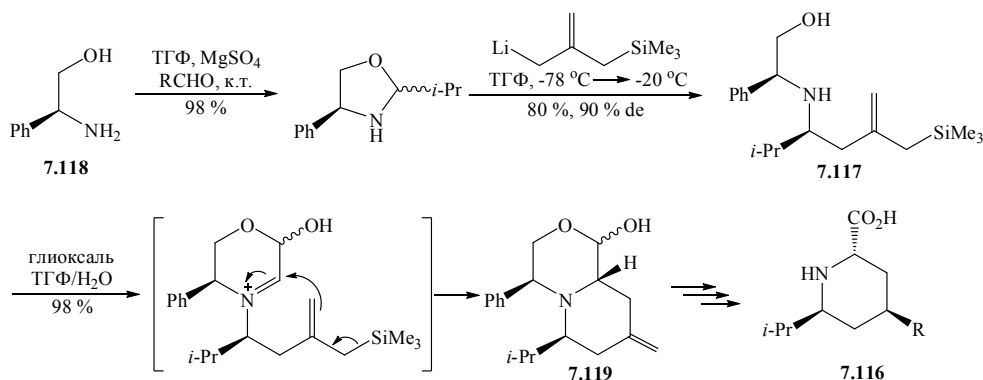


Реакция аминоспирта (**7.107**) с глиоксалем дает интермедиат (**7.108**), который претерпевает *аза*-перегруппировку Коупа и превращается в морфолин (**7.109**). В случае R = Me продукт (**7.110**) образуется с выходом 76 % в присутствии муравьиной кислоты, в отсутствие которой в тех же условиях выделяют морфолин (**7.111**) с выходом 54 %. В случае R = OH кетон (**7.112**) образуется с высоким выходом посредством атаки енола по иминиевой двойной связи. Три полученных про-

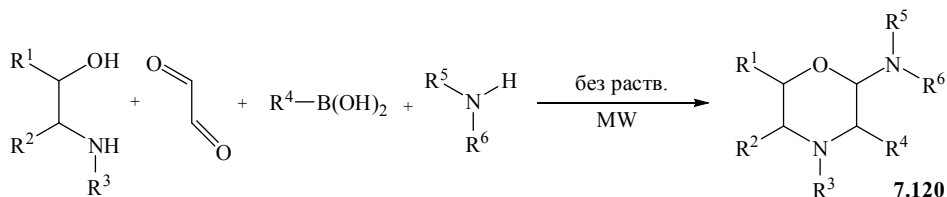
дукта превращены в два производных пролина (7.113) и (7.114) и производное (*R*)-гомосерина (7.115) [147]. Аналогичная методика синтеза морфолинов приведена в работе [148].



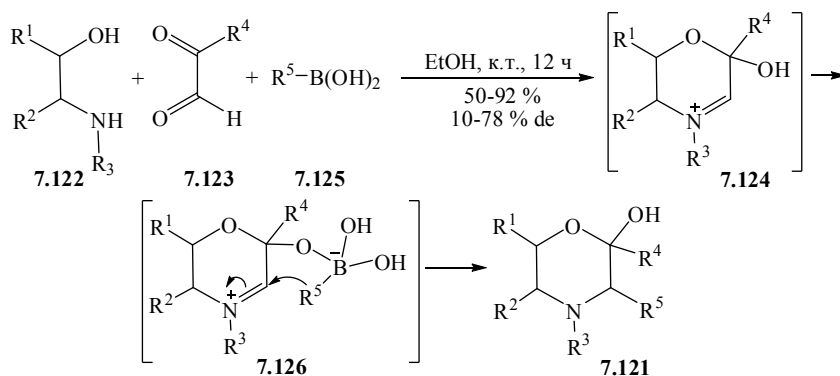
Подобным образом синтезированы соединения (7.116, $R = \text{H, Me, OH}$), производные пипеколиновой кислоты. Аминспирт (7.117), полученный в две стадии из аминспирта (7.118), реагирует с глиоксалем в смеси ТГФ-вода с образованием гидроксиморфолина (7.119) [149; 150].



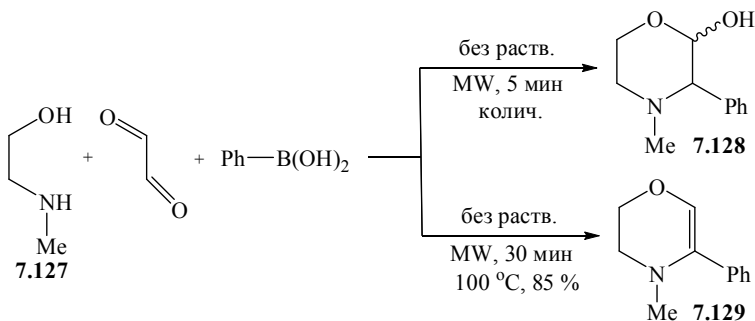
При микроволновом облучении получены серии 2-аминоморфолинов (7.120) в *one-pot* четырехкомпонентном процессе из коммерчески доступных 1,2-аминоспиртов, глиоксала, бороновых кислот и алифатических или ароматических аминов [151–153]. В общем виде схема реакции выглядит следующим образом:



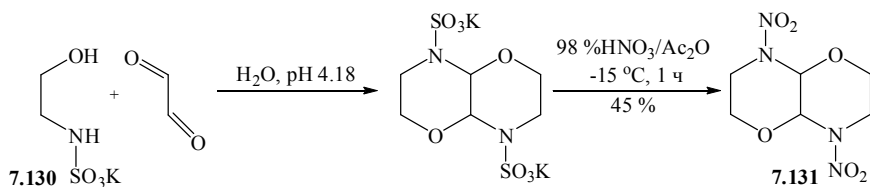
Применение трехкомпонентной реакции Петасиса позволило синтезировать соединения (7.121, $R^1 = \text{H, Me}$; $R^2 = \text{H, Ph}$; $R^3 = \text{Me, Bn}$; $R^4 = \text{H, Me, Ph}$; $R^5 = \text{Ph, арил}$). Аминоспирт (7.122) реагирует с арилглиоксалем (7.123) с образованием имина (7.124), реакция которого с борной кислотой (7.125) приводит к тетракоординированному комплексу бора (7.126), который трансформируется в конечном итоге в 2-гидроксиморфолины (7.121) [154; 155].



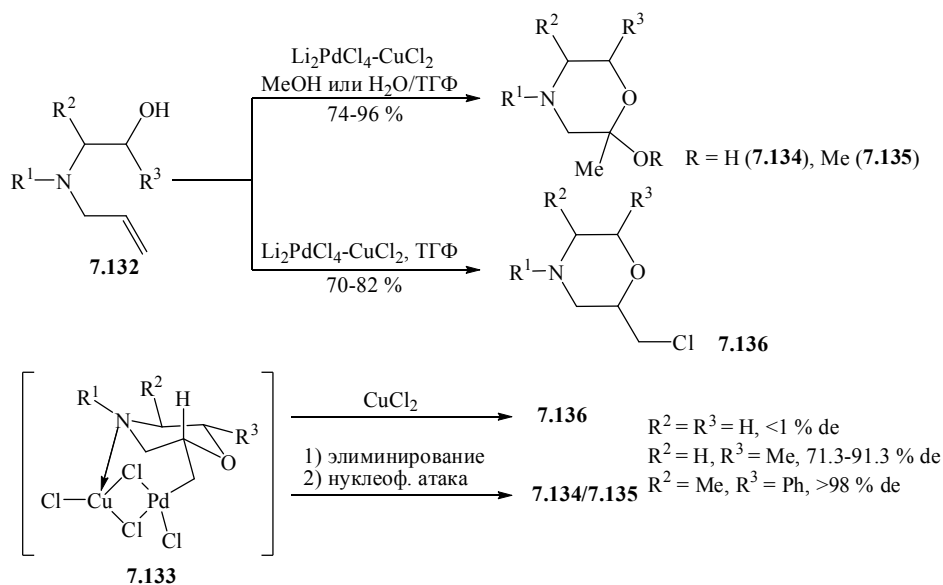
Использование аминоспирта (7.127) в этой реакции показало, что в зависимости от условий могут образоваться продукты (7.128, 7.129) [151].



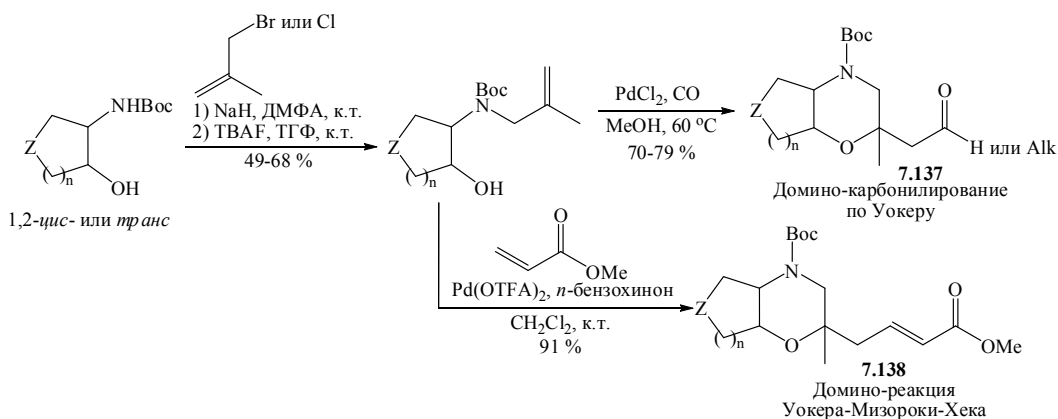
Глиоксаль также взаимодействует с солями, включающими аминоспиртовый фрагмент. Так, N-(2-гидроксиэтил)сульфат калия (7.130) реагирует с водным раствором глиоксаля при нагревании, нитрование полученного продукта приводит к 4,8-динитропергидро[1,4]оксазино[3,2-*b*][1,4]оксазину (7.131) [156]. Образование родственных оксазину (7.131) структур в реакции N-метилэтаноламина с водным глиоксалем описано в [157].



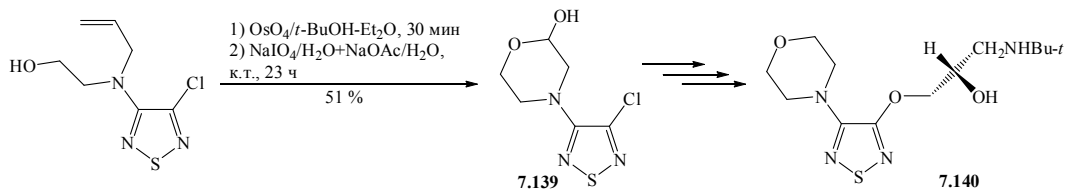
Из N-аллильных аминокспиртов (**7.132**), варьируя условия реакции, синтезировали три различных продукта. Замыкание морфолинового цикла происходит по реакции типа Уокера при участии комплекса палладия(II) и меди(II). Из полученного интермедиата (**7.133**) соединения (**7.134**, **7.135**) синтезированы в результате нуклеофильной атаки воды или метанола. В отсутствие нуклеофилов соединение (**7.133**) реагирует с хлоридом меди(II) с образованием продукта (**7.136**). Найдено, что природа заместителя R^3 главным образом влияет на диастереоселективность реакции, а хиральный заместитель R^1 влияет очень мало или не оказывает вообще никаких изменений в диастереоселективности. Полное отсутствие диастереоселективности наблюдали при $R^2 = R^3 = H$. Замена R^2 на метильную группу, а R^3 – на фенильную приводит к превосходному диастереоизмерному избытку целевого продукта (более чем 98 %) [158].



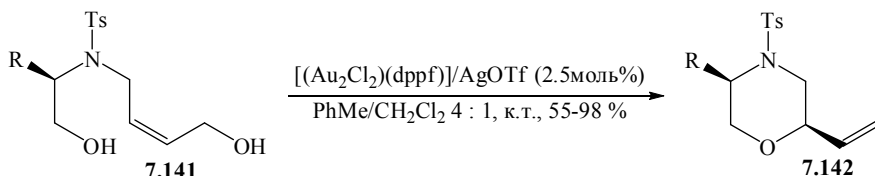
В похожих условиях синтезированы морфолины (**7.137**, **7.138**, $Z = CH_2$, O, $n = 1, 2$) [159].



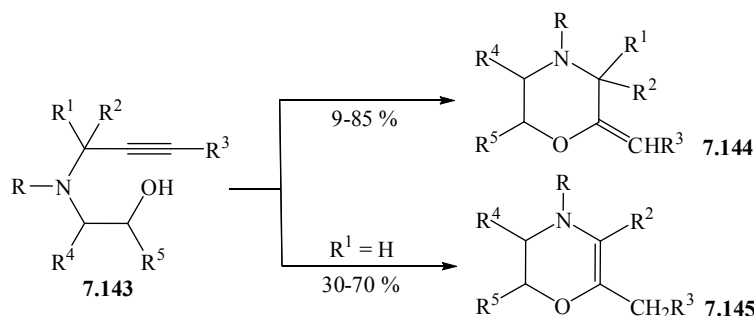
Авторы [160] для замыкания морфолинового цикла использовали четырехокись осмия (5 % раствор в *трет*-бутаноле). Гидроксиморфолин (**7.139**) является ключевым промежуточным продуктом в синтезе тимолола (**7.140**), одного из ингредиентов препарата Cosopt[®], назначаемого при глаукоме [160; 161].



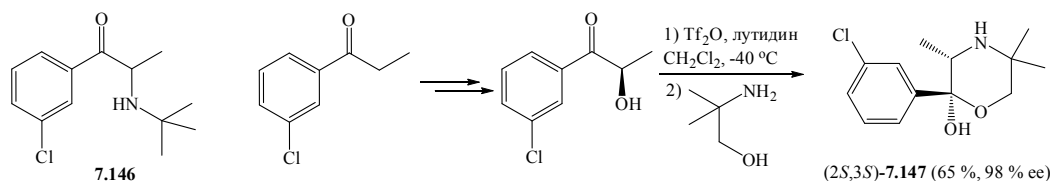
В работе [162] N-аллильные производные (**7.141**, R = Me, Et, *i*-Pr, *i*-Bu, Bn, Ph) в мягких условиях превращены в целевые морфолины (**7.142**) при катализе соединениями одновалентного золота и серебра. Реакции проходят с отличной диастереоселективностью (*dr* 98 : 2).



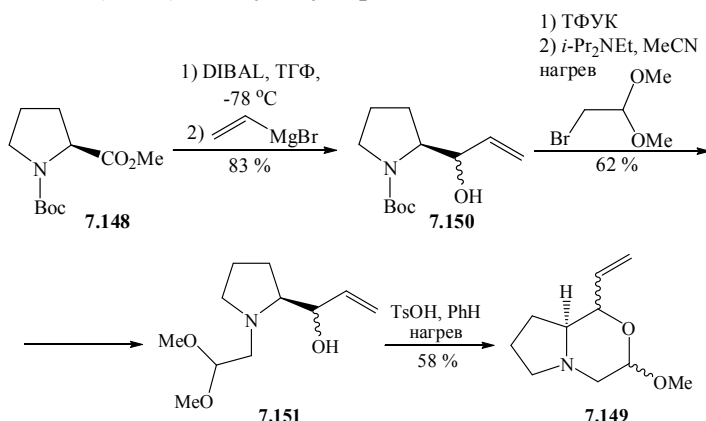
Внутримолекулярная циклизация N-пропаргилэтанолоаминов (**7.143**, R = H, Me, Et, *t*-Bu, CH₂CH₂OH; R¹ = R² = H, Me; R¹+R² = -(CH₂)₅-; R³, R⁴, R⁵ = H, Me, CH₂CH=CH₂, Ph, PhCH₂CH₂, 2-MeOC₆H₄, CH₂OMe, CH₂OCH=CH₂, CH₂NEt₂), катализируемая основаниями (KOH, NaNH₂) и приводящая к получению производных морфолина (**7.144**, **7.145**), подробно изучена в серии работ [114; 163–169]. Участие N-пропаргильных производных аминокислот в синтезе морфолинов отражено также в [170–172]. В последних двух работах в качестве катализатора использовали хлорид платины(IV).



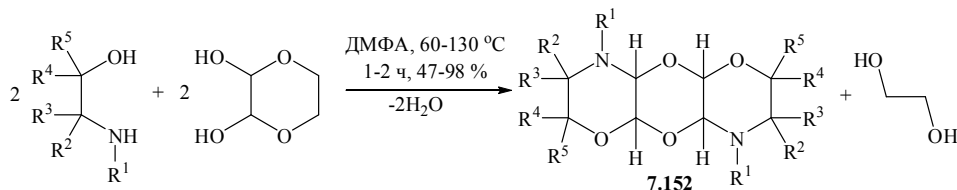
Рацемический бупропион (**7.146**) является активным ингредиентом препаратов Wellbutrin® и Zyban®, используемых при лечении депрессий. Установлено, что действующим началом указанных средств является гидроксибупропион (**7.147**) – метаболит соединения (**7.146**). Синтез энантиомерно чистого (2*S*,3*S*)-гидроксибупропиона (**7.147**) предложен Фангом и соавторами [19], абсолютная конфигурация целевого продукта (**7.147**) доказана рентгеноструктурным исследованием его соли с дитолуил-*L*-винной кислотой. В работе [173] похожим методом синтезировано 23 аналога гидроксибупропиона (**7.147**). Полученные соединения изучены в качестве антидепрессантов, помогающих избавиться от табакокурения.



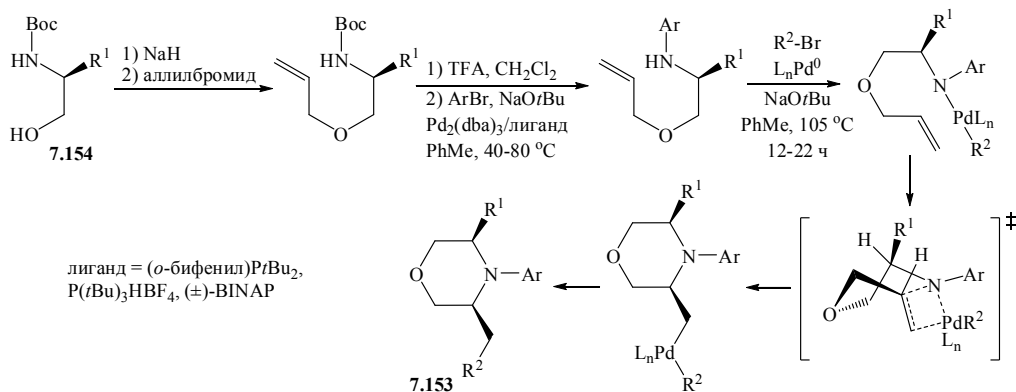
Исходя из метилового эфира N-Вос-*L*-пролина (**7.148**) Ито и сотр. синтезировали замещенный винилморфолин (**7.149**), важный промежуточный продукт в синтезе алкалоида (-)-макронезина. При этом соединение (**7.150**) получено в виде смеси диастереоизомеров (5 : 1), далее снятие защитной группы и N-алкилирование приводит к аминоспирту (**7.151**). Замыкание морфолинового цикла происходит при обработке соединения (**7.151**) *n*-толуолсульфокислотой в кипящем бензоле [174].



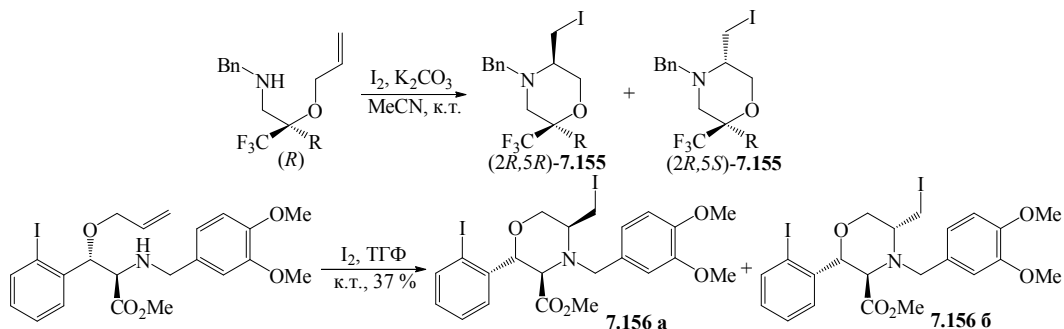
В качестве конденсирующего агента может быть использован 2,3-дигидрокси-1,4-диоксан. Продуктами реакции являются полициклические ацетали – 4*H*,9*H*-октагидро-1,4-диоксано[2,3-*b*:5,6*b'*]бис[1,4]оксазины (**7.152**, R^1 = алкил C_1 - C_{12} , циклоалкил, аралкил, арил, гетероарил; R^2, R^3, R^4, R^5 = H, алкил C_1 - C_{12} , циклоалкил, аралкил, арил, гетероарил), термоллизом которых получают 2-морфолиноны [175–177]. В общем виде реакция представлена следующим образом:



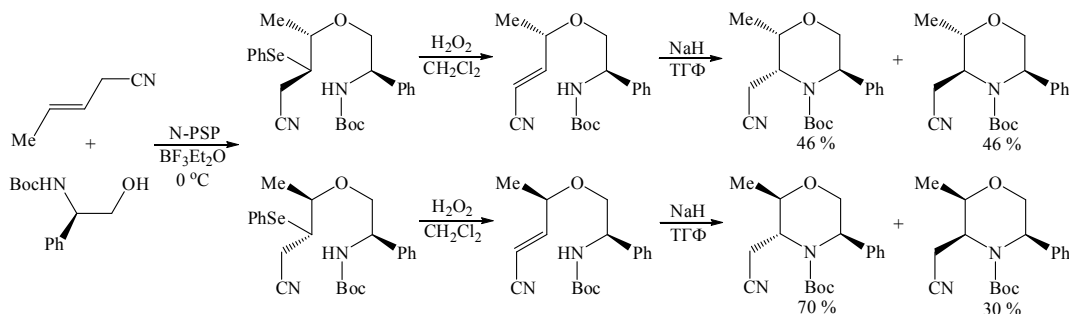
В 2009 г. Вольф и сотр. разработали новую стратегию синтеза *цис*-3,5-дизамещенных морфолинов (**7.153**, Ar = Ph, *n*-MeOC₆H₄, *n*-ClC₆H₄, *m*-CNC₆H₄, R^1 = Me, Bn, (CH₂)₂SMe, CH₂OBn, CH₂[(N-Bn)-3-индолил], R^2 = арил, алкенил). Четырехстадийная процедура предполагает использование энантиомерно чистых N-Вос-защищенных аминоспиртов (**7.154**). Ключевым этапом синтеза является катализируемая соединениями палладия реакция карбаминирования между замещенным этаноламином и арил или алкенилбромидом. Конечные продукты (**7.153**) образуются с выходами 21–77 % в виде индивидуальных стереоизомеров [178].



В [179; 180] изучена йодоциклизация О-аллильных производных β-аминоспиртов в йодметилморфолины (7.155, R = Ph (*dr* 63 : 37), Et (*dr* 53 : 47)) и (7.156 а, б, соотношение 7.156 а : 7.156 б = 2 : 1). Соотношение диастереоизомеров (*dr*) в соединениях (7.155) определено методом спектроскопии ЯМР ¹⁹F, а в соединениях (7.156) – с помощью ЯЭО-эксперимента.



В [181] фрагмент аллильного типа получен с участием N-(фенилселено)фталимида (N-PSP).



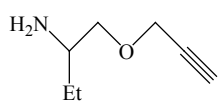
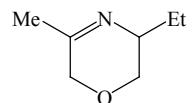
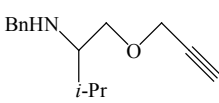
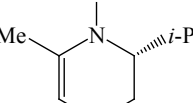
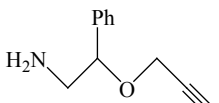
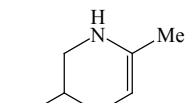
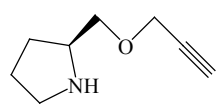
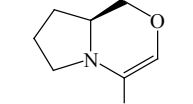
Внутримолекулярное гидроаминирование функционализированных пропаргиловых эфиров (7.157 а–е) проведено в работе [182]. С использованием катализатора [N-изопропил-2-(изопропиламино)тропониминато]метилцинка и активатора реакции [PhNMe₂H][B(C₆F₅)₄] синтезированы дигидроморфолины (7.158 а–е), реакции проведены в бензоле при температуре 120 °С (табл.7.1).

Таблица 7.1

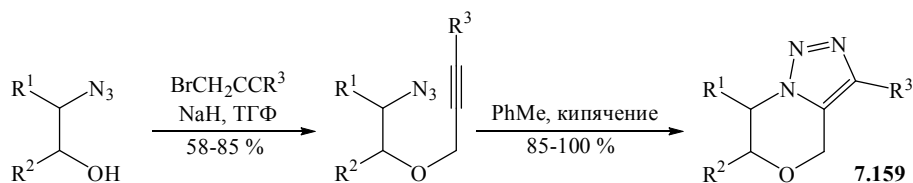
Внутримолекулярное гидроаминирование соединений (7.157 а–е)

№ опыта	Субстрат	Продукт	Катализатор, мольн. %	Активатор, мольн. %	τ, ч	Степень превращения, % (выход, %)
1	 7.157 а	 7.158 а	1 1	– 1	144 39	> 99 > 99
2	 7.157 б	 7.158 б	1 0.1 1	– 0.1 1	72 8 45	> 99 > 99 (91) > 99

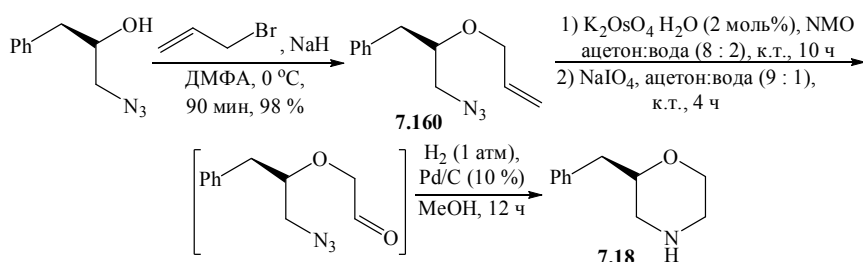
Окончание табл. 7.1

№ опыта	Субстрат	Продукт	Катализатор, мольн. %	Активатор, мольн. %	τ , ч	Степень превращения, % (выход, %)
3	 7.157 в	 7.158 в	10 2	— 2	144 14	> 99 > 99 (70)
4	 7.157 г	 7.158 г	1 10 1	— 10 1	96 1.5 144	19 > 99 94
5	 7.157 д	 7.158 д	10 2	— 2	6 14	> 99 > 99
6	 7.157 е	 7.158 е	1 0.1	— 0.1	4 8	95 > 99

В настоящее время активно изучают внутримолекулярное [3+2]-циклоприсоединение азидогруппы к тройной углерод-углеродной связи, приводящее к триазоломорфолинам (7.159, R^1 , $R^2 = H$, Ph, цикл; $R^3 = H$, Me) [183; 184].

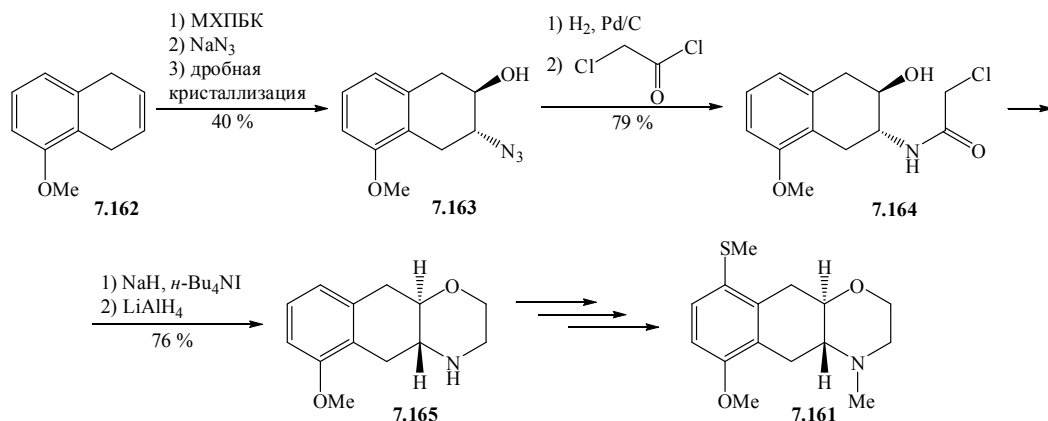


Использование О-аллильного азидоспирта (7.160) в синтезе супрессанта (*R*)-2-бензилморфолина (7.18) приведено в [25]. Выход целевого продукта 57 % (три стадии).

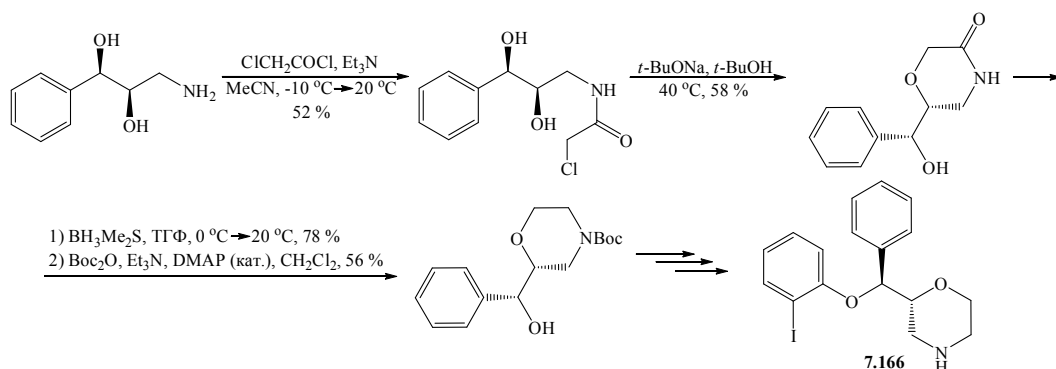


Для синтеза целевого морфолина (7.161) Нозулак и соавт. сначала проэпоксидировали дигидронафталин (7.162), далее раскрыли эпоксидный цикл азидом на-

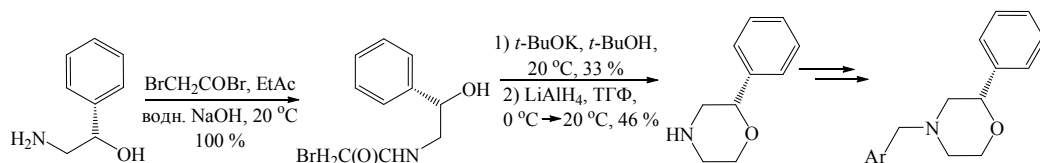
трия, при этом получили азидоспирт (7.163) и его региоизомер, которые разделили дробной перекристаллизацией. Восстановление азида (7.163) и обработка продукта хлорангидридом хлоруксусной кислоты приводит к спирту (7.164), последующее восстановление которого дает морфолин (7.165). Соединение (7.161) синтезировано в три стадии и отделено от своего энантиомера перекристаллизацией с (+)-ди-*O,O'*-*n*-толил-*D*-(-)-винной кислотой [55].



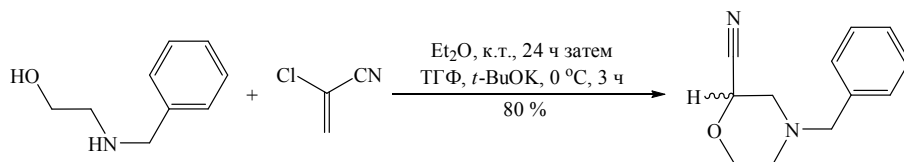
В работе [185] похожим образом синтезирована группа переносчиков норадреналина, родственных по структуре антидепрессанту (2*S*,3*S*)-ребоксетину (7.13) [16; 119; 186–189]. Наиболее активным оказалось соединение (7.166). В [190] на пути к ребоксетину (7.13) стадии замыкания морфолин-3-онового цикла и его восстановление проведены как *one-pot* процедура.



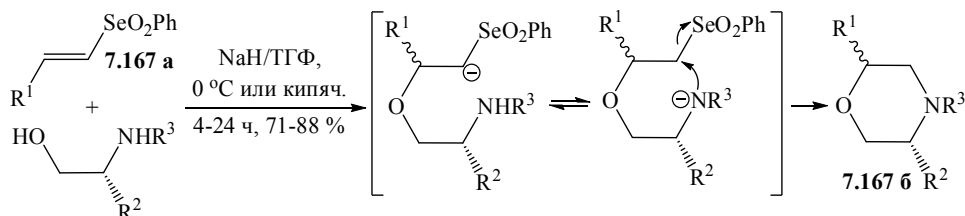
Как показано в [191], возможно использование бромацетилбромида. Конечные продукты оказались селективными агонистами CB2 рецепторов.



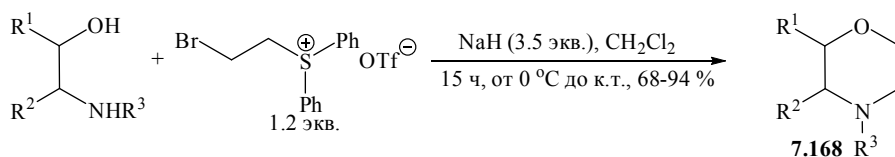
В работах [73; 192; 193] в качестве циклизующего реагента применяли 2-хлоракрилонитрил.



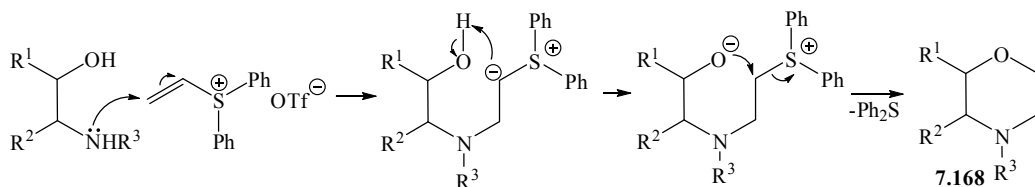
Авторы [194] с той же целью использовали винилселеноны (**7.167 а**, $R^1 = \text{H}$, C_6H_{13} , Ph). Реакции протекают недистереоселективно, что обуславливает необходимость хроматографического разделения образующихся морфолинов (**7.167 б**, $R^2 = \text{Ph}$, CO_2Me , $R^3 = \text{Ts}$, Bn).



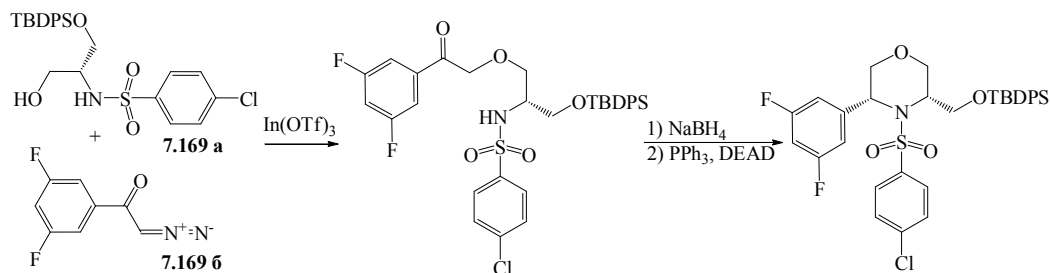
Трифлат бромэтилдифенилсульфония предложен в качестве аннулирующего агента в синтезе 2,3-дизамещенных морфолинов (**7.168**, $R^1 = \text{H}$, Ph , $R^2 = \text{H}$, Me , $i\text{-Pr}$, CO_2Me , $R^3 = \text{Ts}$, Ns , SES , Ph , Het) [195; 196].



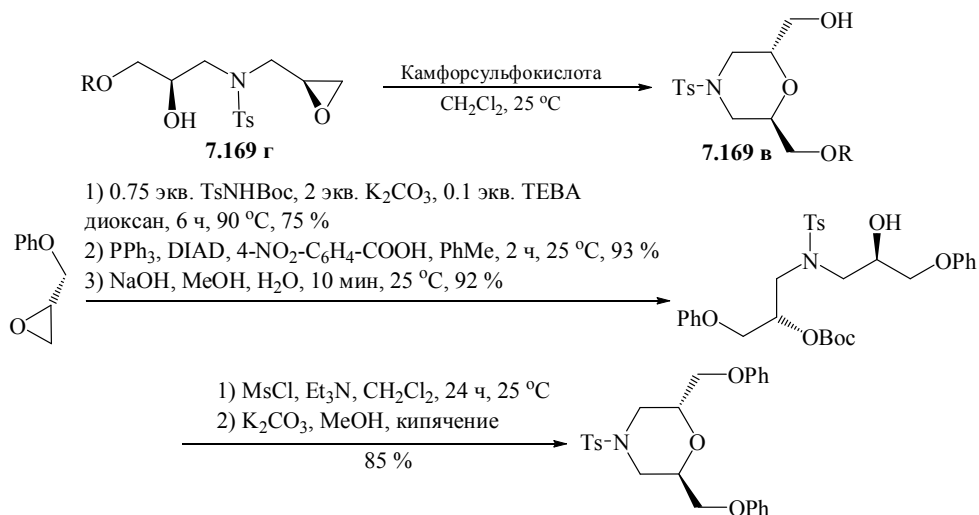
Предложенный авторами [195] механизм реакции предполагает образование винилсульфониевой соли.



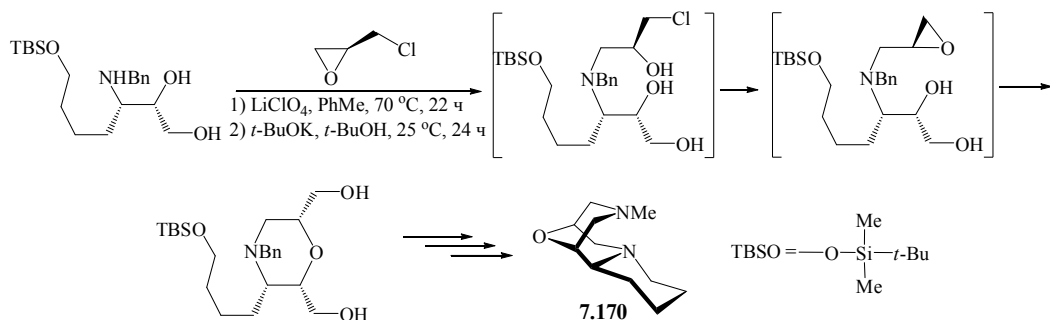
В ходе синтеза морфолинсодержащих *N*-арилсульфонамидов проведена реакция спирта (**7.169 а**), полученного из метилового эфира *L*-серина, с диазокетоном (**7.169 б**) в присутствии трифлата индия(III). Последующее восстановление и внутримолекулярная реакция Мицунобу приводят к целевому продукту [72].



Энантимерно чистые 2,6-дизамещенные морфолины (**7.169 в**, $R = \text{алкил}$, арил) получены в кислотнo катализируемой циклизации глицидилсульфонамидов (**7.169 г**) [197] и похожих реакциях [198–201].



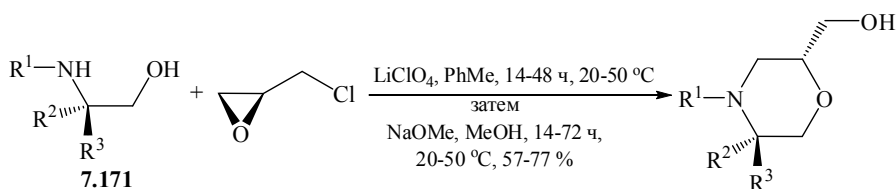
В ходе энантиоселективного синтеза трициклического 9-оксабиспидина (**7.170**) в формировании морфолинового цикла авторы [202] использовали (*S*)-эпихлоргидрин.



7.2.2. *One-pot* синтез морфолинов и феноксазинов из эпоксидов и азиридинов

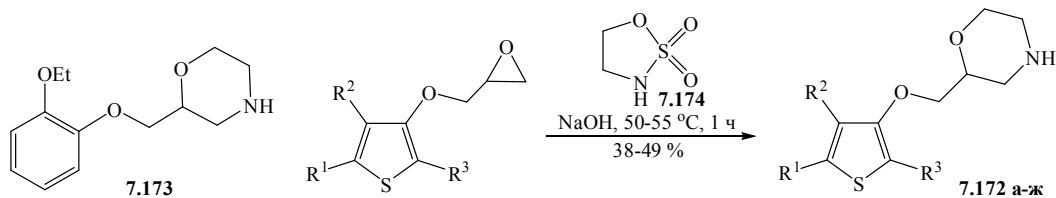
Известно множество современных и надежных методов синтеза 1,4-тетрагидрооксазинов (морфолинов) и их ближайших аналогов на основе вицинальных аминоспиртов и их N- и O-производных; напротив, количество работ, в которых в качестве базовых соединений используются их предшественники (эпоксидные соединения и азиридины), значительно меньше.

One-pot синтез энантиомерно чистых 2-(гидроксиметил)морфолинов предложен на основе (*S*)-эпихлоргидрина и аминоспиртов (**7.171**, R¹ = Me, Bn; R² = H, Me, *i*-Pr, *t*-Bu; R³ = H, Me, Ph) [203]. В работе [204] похожим образом синтезированы (*S*)-N-Вос-гидроксиметилморфолин и (*S*)-N-Вос-морфолин-2-карбоновая кислота.

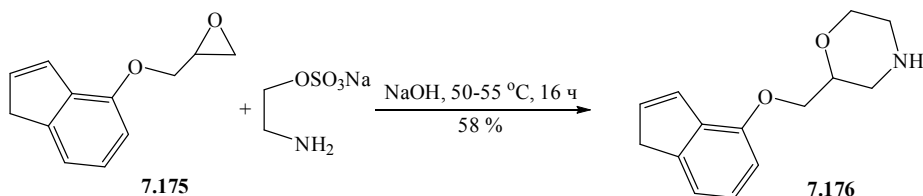


Соединения (**7.172, а** R¹ = R³ = H, R² = Ph; **б** R¹, R² = -(CH₂)₃-, R³ = H; **в** R¹ = R³ = H, R² = Me; **г** R¹ = R³ = H, R² = аллил; **д** R¹ = R³ = H, R² = SMe; **е** R¹ = R³ = H, R² = OEt; **ж**

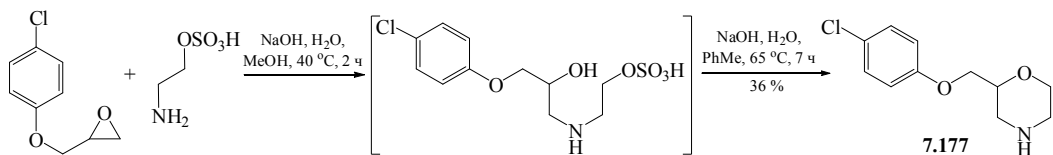
$R^1 = R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Me}$) – тиофеновые аналоги антидепрессанта виллоксазина (**7.173**) [205] получены с использованием 1,2,3-оксатиазолидин-2,2-диоксида (**7.174**) [206].



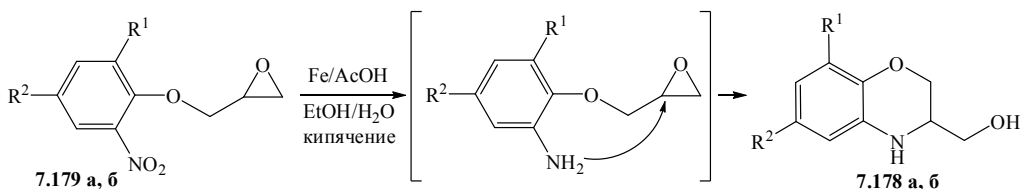
Из арилглицидилового эфира (**7.175**) предложен одnoreакторный метод синтеза морфолина (**7.176**) – инденового аналога виллоксазина (**7.173**) [207].



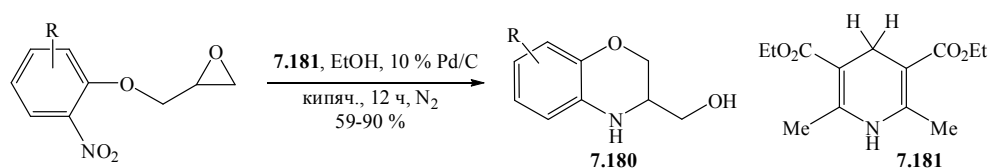
В работе [208] описан похожий способ трансформации эпоксидного цикла с использованием 2-аминоэтилгидрогенсульфата. Так, *n*-хлорфенилглицидиловый эфир в *one-pot* синтезе превращен в 2-замещенный морфолин (**7.177**).



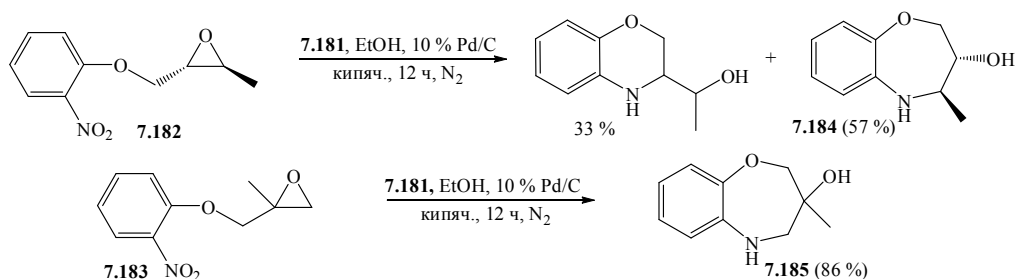
Замыкание морфолинового цикла может происходить в результате тандемной внутримолекулярной циклизации арилглицидиловых эфиров путем взаимодействия оксирана с аминогруппой, возникающей при восстановлении нитрогруппы [209]. В реакции, приводящей к 2,3-дигидро-3-гидроксиметил-1,4-бензоксазинам (**7.178 а, б**), принимали участие эпоксиды (**7.179**, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Cl}$ (**а**), $R^1 = R^2 = \text{Cl}$ (**б**)) и другие. Авторы изучили воздействие синтезированных продуктов на рост клеток А549, наиболее эффективным противораковым агентом в исследованной группе оказалось дихлорпроизводное (**7.178 б**).



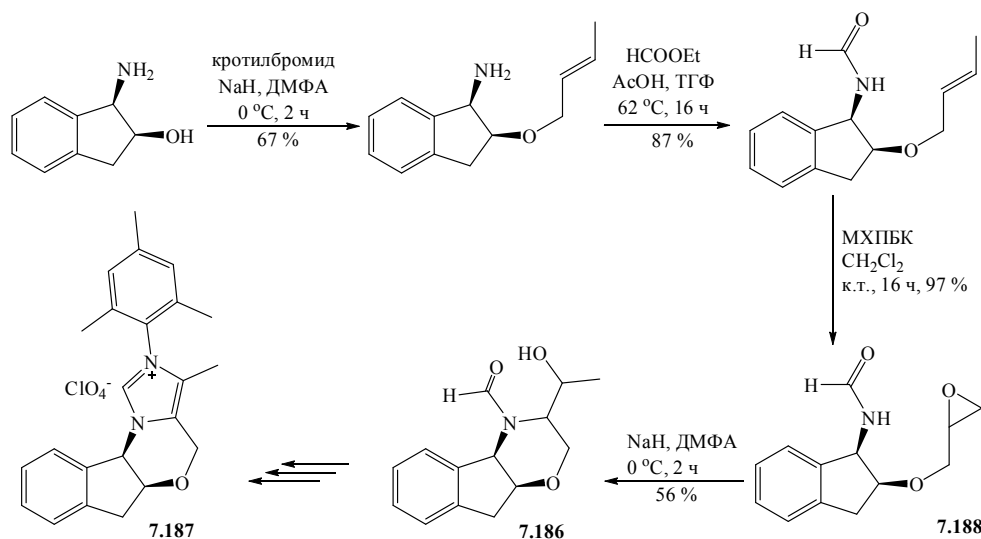
Похожим способом авторы [210] синтезировали 2,3-дигидро-1,4-бензоксазины (**7.180**, $R = \text{H}$, Me , *t*-Bu, OMe, CO₂Et) с использованием катализатора (**7.181**).



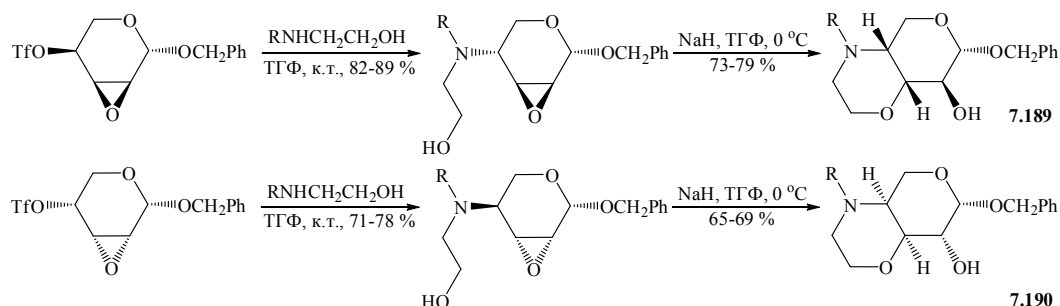
Интересно отметить, что в случае стерически загруженных глицидильных производных (**7.182**, **7.183**) наряду с морфолинами выделены представители 2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепинов (**7.184**, **7.185**) [210].



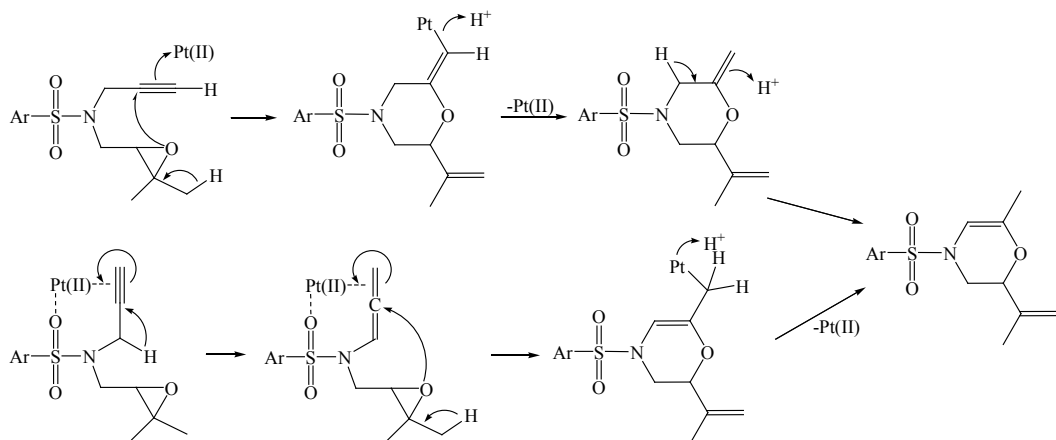
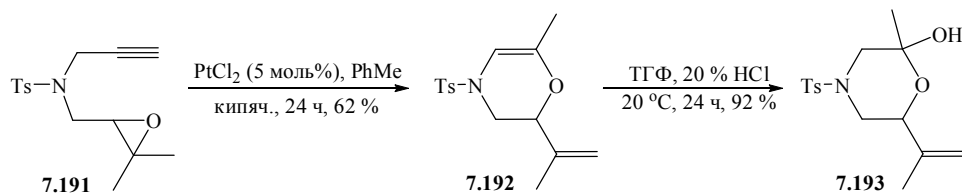
В ключевой стадии синтеза морфолина (**7.186**), промежуточного продукта при получении катализатора (**7.187**), использована внутримолекулярная циклизация эпоксида (**7.188**) [211].



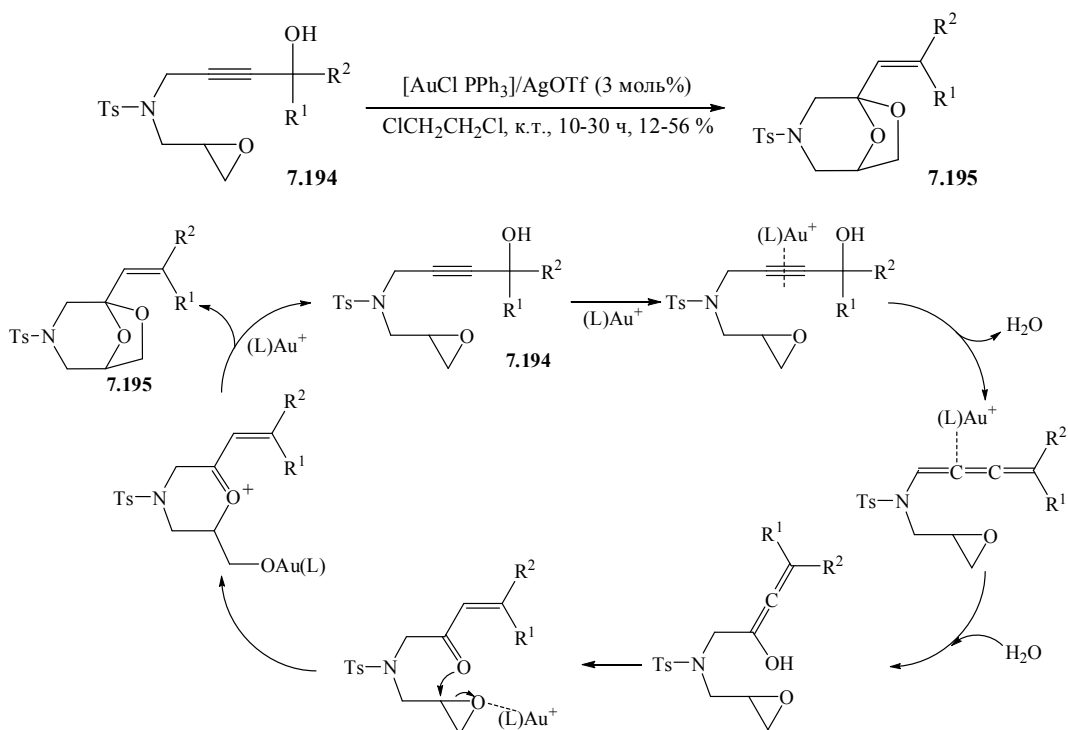
Стереоспецифический синтез морфолинов (**7.189**, **7.190**, R = Me, Et, Pr, Ph) проведен с использованием на последней стадии гидрида натрия, взятого в качестве криптооснования [212].



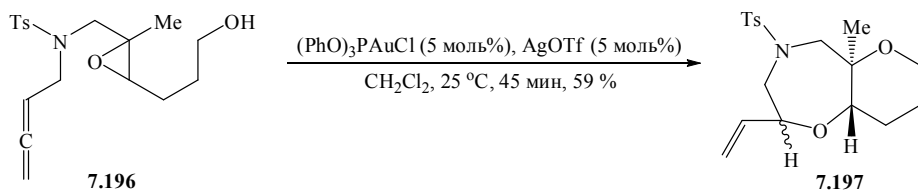
Алкинилэпоксид (**7.191**) в результате внутримолекулярной циклизации при участии соединений платины(II) превращен в 3,4-дигидро-2*H*-1,4-оксазин (**7.192**), гидролиз последнего приводил к целевому морфолинолу (**7.193**) [213]. В работе обсуждаются альтернативные механизмы реакции.



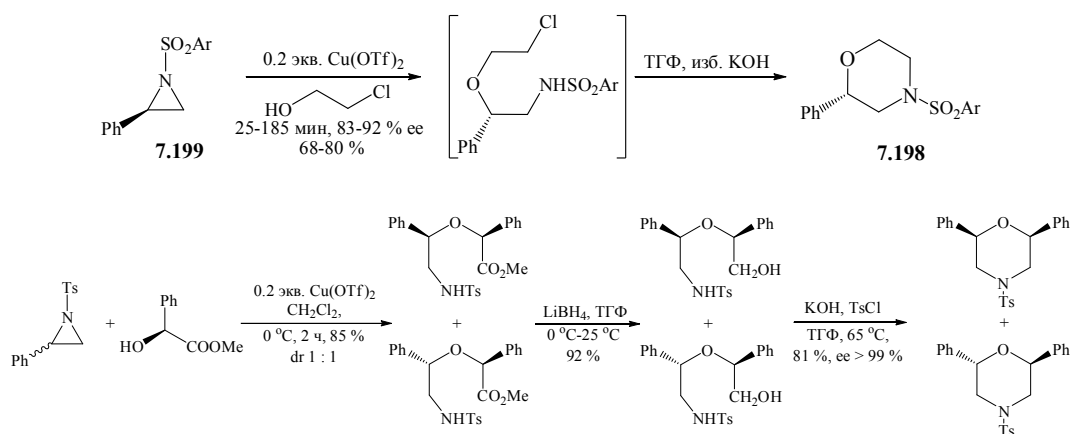
Оптимизирована методика циклоизомеризации эпоксипропаргиловых спиртов (7.194) в бициклические морфолины (7.195, $R^1 = \text{H, Et}$, $R^2 = \text{Ph, 4-ClC}_6\text{H}_4, \text{3-ClC}_6\text{H}_4, \text{4-MeOC}_6\text{H}_4, \text{Et}$, $R^1+R^2 = (\text{CH}_2)_4$). Предполагаемый механизм реакции приведен ниже [214]:



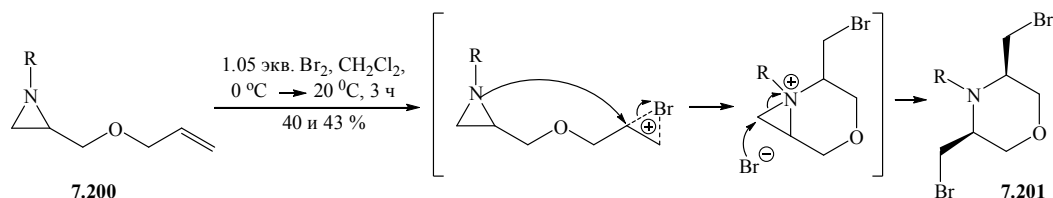
В схожих условиях из глицидилсульфонамида (7.196) при совместном катализе солями серебра и золота синтезировано соединение (7.197, соотношение *транс* : *цис* = 4 : 1), включающее 1,4-оксазепановый цикл [215].



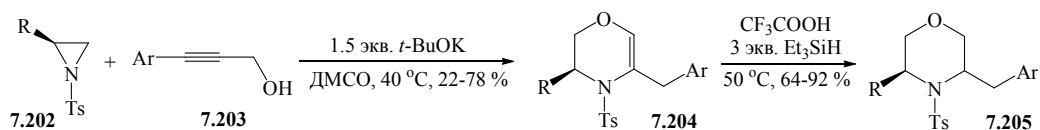
Доказана возможность синтеза морфолинов и феноксазинов из азотсодержащих аналогов эпoxideв – азиридинов. Предложена простая и эффективная *one-pot* методика синтеза 2-замещенных морфолинов (7.198) взаимодействием арилсульфонилазиридинов (7.199) с β -хлорэтанолами в присутствии кислоты Льюиса ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$) [216]. *цис*- и *транс*-2,6-Дизамещенные аналоги (7.198) синтезированы из рацемического 2-фенил-N-тозилазиридина и (*R*)-метил-2-гидрокси-2-фенилацетата [216].



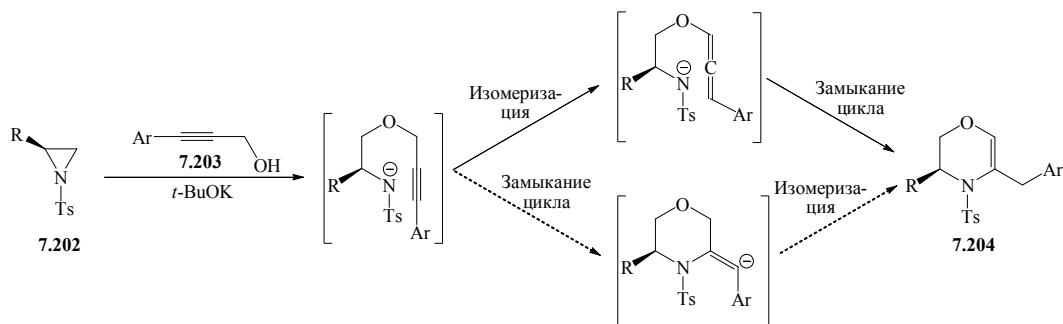
Азиридинсодержащие аллиловые эфиры (7.200, $\text{R} = \text{CH}_2t\text{-Bu}, t\text{-Bu}$) превращены в 3,5-ди(бромметил)морфолины (7.201) в реакциях с бромом [217].



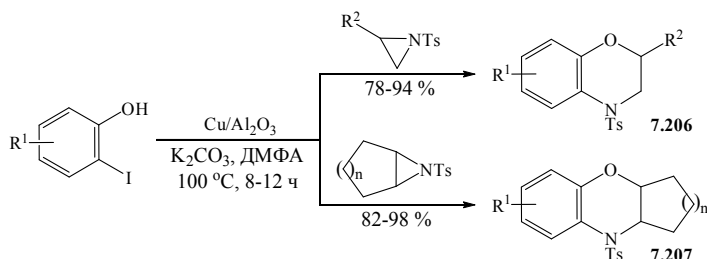
В работе [218] показано, что *трет*-бутилат калия является эффективным промотирующим реагентом в тандемной реакции раскрытия – замыкания цикла N-тозилазиридинов (7.202, $\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Bn}, i\text{-Pr}, i\text{-Bu}$; $\text{Ar} = \text{Ph}, 3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 1\text{-нафтил}, \text{тиофен-2-ил}$) и арилпропаргильных спиртов (7.203). Дигидроморфолины (7.204) могут быть легко восстановлены в соответствующие 3,5-дизамещенные морфолины (7.205) триэтилсилилгидридом в кислой среде.



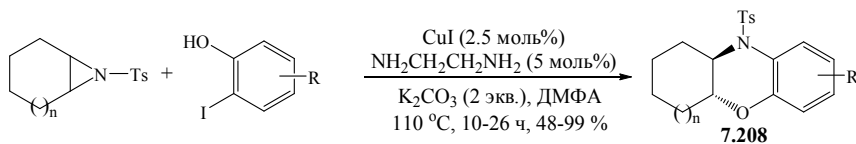
Ниже представлен возможный механизм реакции:



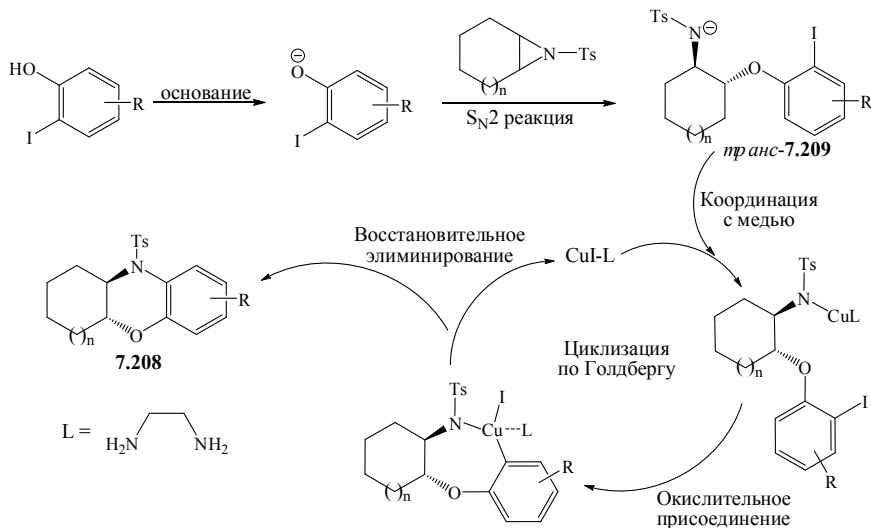
В последнее время многие ученые активно исследуют реакции *o*-галогенфенолов с *N*-тозилазиридинами, приводящие к производным 1,4-бензоксазина. Так, авторами [219] на многочисленных примерах показано образование целевых продуктов (**7.206**, **7.207**, $n = 1-4$, $R^1, R^2 = \text{Alk}$, Ar) с выходами до 98 %.



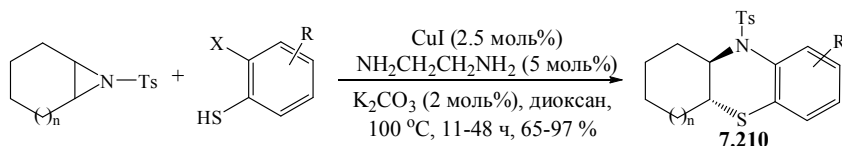
транс-3,4-Дигидро-2*H*-1,4-бензоксазины (**7.208**, $n = 0-3$, $R = \text{H}$, Cl , Ph , $t\text{-Bu}$) синтезированы в домино-реакции раскрытия азиридинового цикла *o*-йодофенолами с последующей циклизацией по Голдбергу (внутримолекулярное образование связи $\text{C}_{\text{арил}}\text{-N}_{\text{амид}}$) при катализе солями $\text{Cu}(\text{I})$ [220].



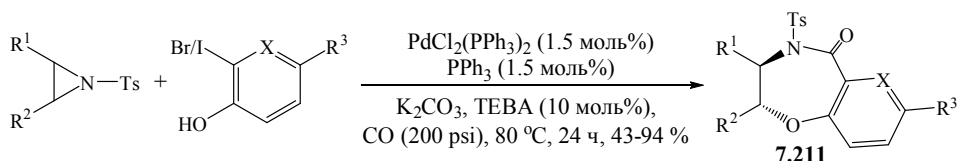
Предполагаемый механизм образования бензоксазинового цикла предложен в [220] и включает $\text{S}_{\text{N}}2$ раскрытие азиридинового цикла с образованием *транс*-продукта (**7.209**), претерпевающего внутримолекулярную циклизацию.



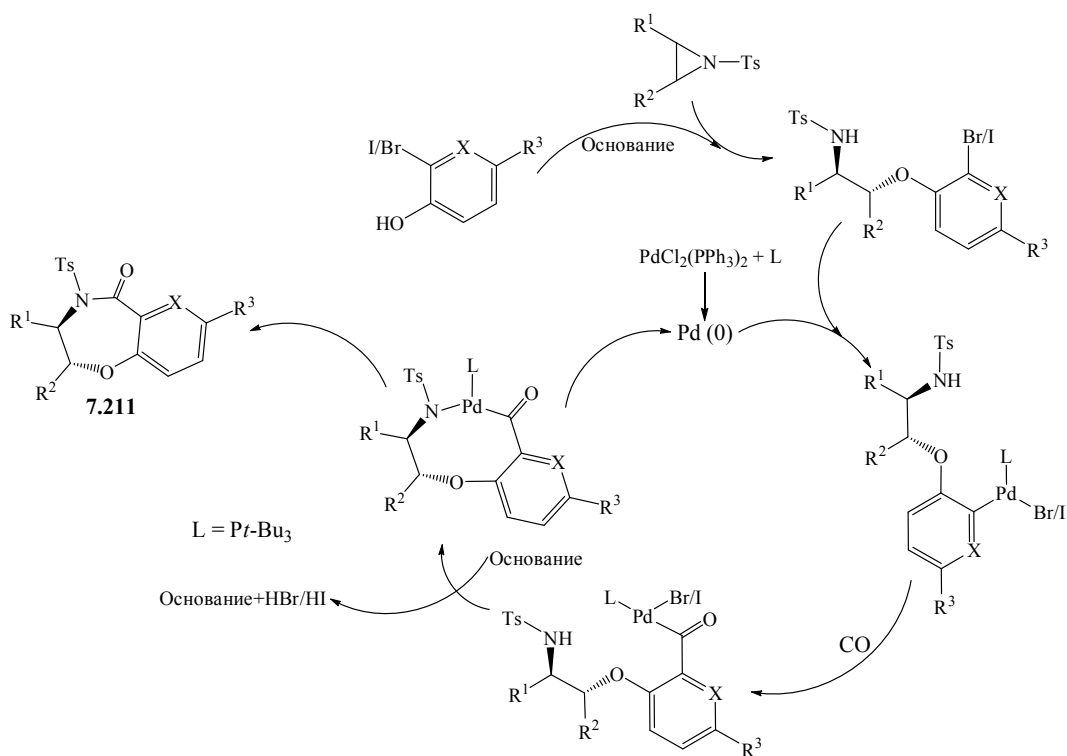
Аналогично синтезируют и S-содержащие аналоги морфолинов (**7.210**, $n = 0-3$, $R = H, Me, X = I, Br$) [221].



В подобной реакции тозилазиридинов с *o*-галофенолами/пиридинолами под давлением моноокси углерода синтезированы 1,4-бензо- и пиридооксазепиноны (**7.211**, $R^1+R^2 = \text{циклоалкил}$ или $R^1 = Bn, R^2 = H$; $X = CH, N$; $R^3 = H, COOMe, Me, Cl, Ph, t-Bu$) [222].



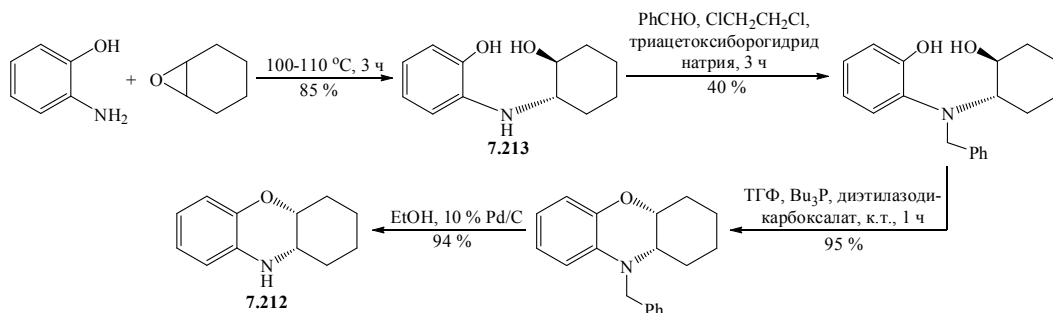
Предложенный авторами механизм представлен следующей схемой:



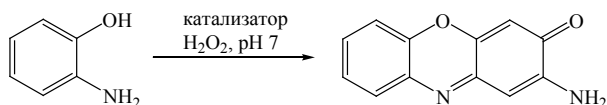
7.2.3. Методы синтеза феноксазинов на основе *o*-аминофенолов и их N- и O-производных

Важным подклассом 1,4-оксазинов являются бензо[1,4]оксазины (феноксазины), химия которых частично представлена в обзорах [1; 8; 9]. Синтез и реакционная способность родственных феноксазинов соединений – дибензо- и трибензоди[1,4]оксазинов, а также циклогепта[*b*]бензо[1,4]оксазинов и их ближайших аналогов подробно изложена в работах [1; 2; 223–231].

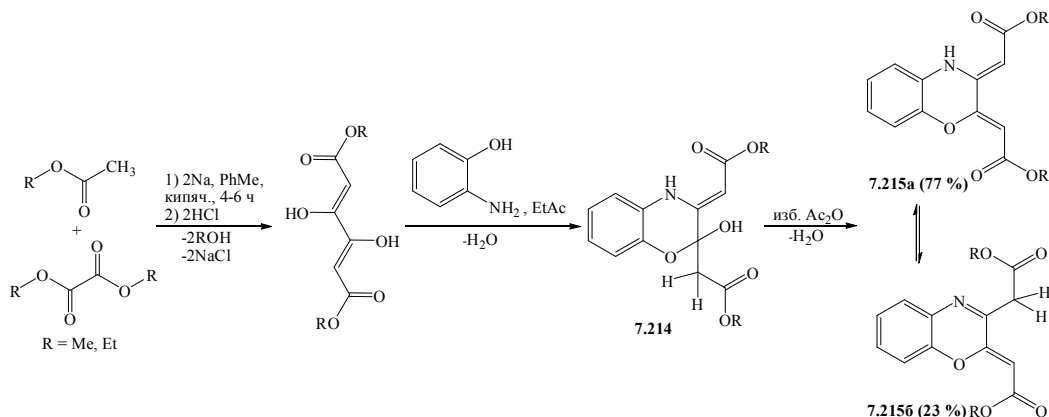
Браун и сотр. синтезировали антиоксидант 1,2,3,4,4а,10а-гексагидро-10H-феноксазин (7.212) из *транс*-2-[N-(2-гидроксифенил)амино]циклогексанола (7.213) с использованием на стадии замыкания оксаинового цикла реакции Мицунобу [232].



Новые производные α -циклодекстрина использованы в качестве катализаторов при окислении 2-гидроксианилина в фосфатном буфере [233].

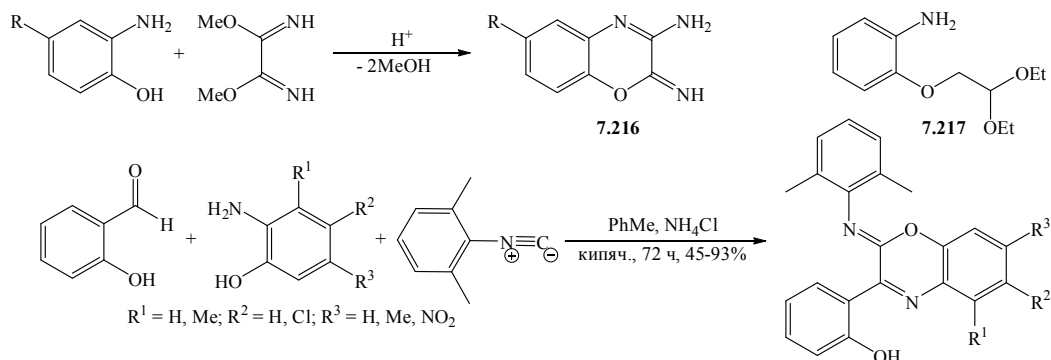


Оксоилиденпроизводные 1,4-бензоксазина успешно используются в органическом синтезе, в том числе для получения биологически активных соединений. В поисках веществ, обладающих биологической активностью, авторами [234–236] синтезированы диалкил(2*Z*)-2,2-(2-гидрокси-2*H*-1,4-бензоксазин-2-ил-3-илиден)диацетаты (7.214). В результате дегидратации соединений (7.214) получены диалкил(2*Z*,2*Z*)-2,2-(2*H*-1,4-бензоксазин-2,3(4*H*)-диилиден)-диацетаты (7.215), которые согласно спектрам ЯМР ^1H (CDCl_3) представлены в двух таутомерных формах (7.215 а, б). Аналоги соединения (7.214) получены при изучении реакции 3-амино-4-гидроксibenзолсульфонокислоты с метиловыми эфирами ацилпировиноградных кислот [237; 238].

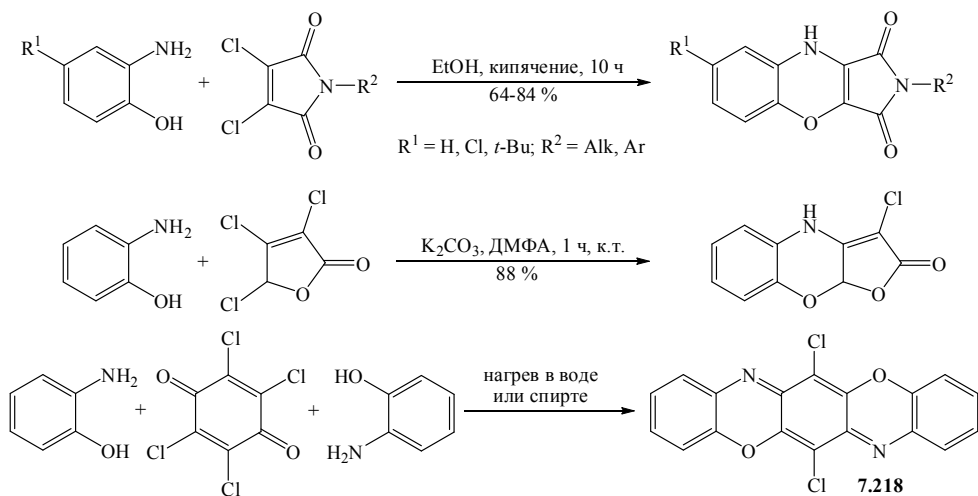


Еще в 1964 г. Вейдингер и Кранц показали, что 2-имино-3-амино-1,4-бензоксазины (7.216, $\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Cl}, \text{NO}_2$) могут быть получены конденсацией различных *o*-аминофенолов с оксалилбисметилимидатом в присутствии кислоты [239]. В настоящее время подобные соединения синтезируют в мультикомпонентных реакциях, например, как показано в [240], взаимодействием замещенных аминофенолов с изонитрилом и салициловым альдегидом. Использование 2-(2,2-диэтоксietок-

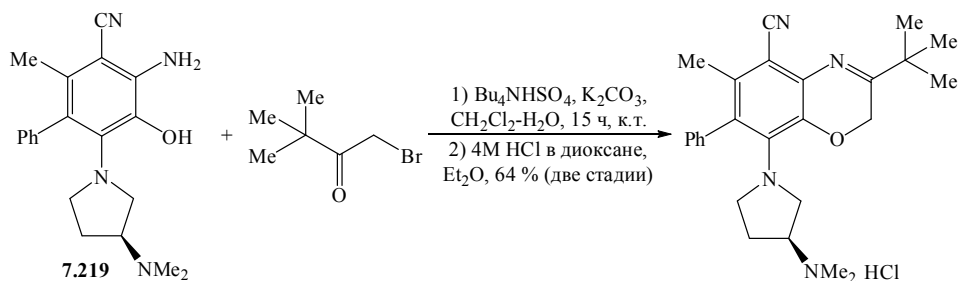
си)анилина (**7.217**) в синтезе красящих веществ в фрагменом 2*H*-1,4-бензоксазина показано в [241–243].



Участие ди-, три- и тетрачлорпроизводных в циклизации с аминфенолами описано в работах [244–246]. Трифенодиоксазины типа (**7.218**, TPDOs) находят широкое применение в качестве красящих веществ в текстильной, бумажной и полимерной промышленности [246].

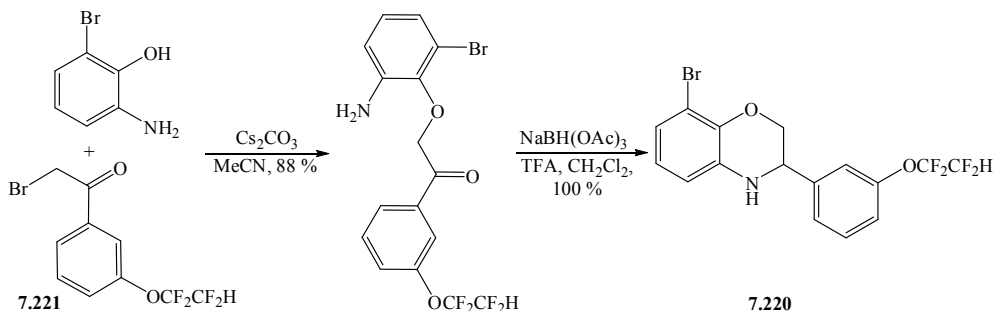


Нередко в циклизацию с аминфенолами вводят различные α -бром- β -кетоны. Так, авторы [247] провели реакцию 1-бром-3,3-диметилбутан-2-она с замещенным *o*-аминофенолом (**7.219**).

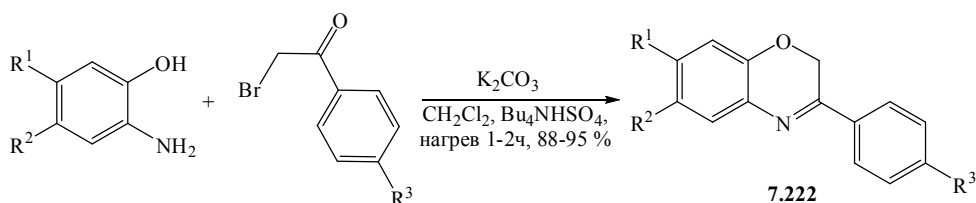


Феноксазин (**7.220**), базовое вещество для синтеза нового класса ингибиторов CETP (Cholesteryl ester transfer protein), синтезировано алкилированием 2-амино-6-бромфенола α -бромкетонем (**7.221**) в присутствии карбоната цезия с последующей

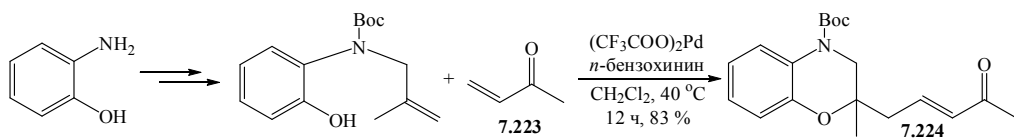
внутримолекулярной восстановительной циклизацией в конечный продукт (**7.220**) с количественным выходом [248].



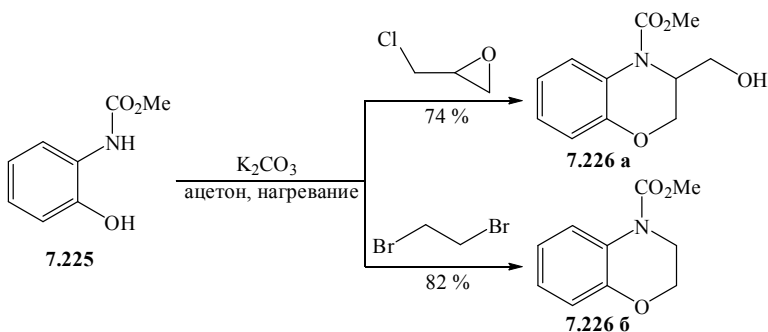
Похожим способом получают 2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазины (**7.222**, $R^1 = \text{H, Cl}$; $R^2 = \text{H, Me, NO}_2$; $R^3 = \text{H, Cl}$), обладающие активностью против раковых клеток HepG2 [249].



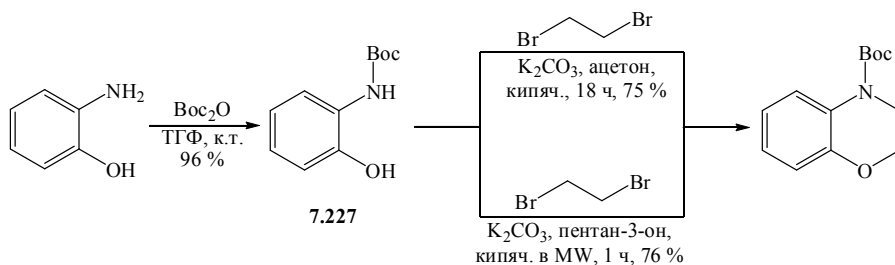
Авторы [250] ввели в домино-реакцию Уокера – Хека непредельный кетон (**7.223**), при этом с высоким выходом получен *N*-Вос-феноксазин (**7.224**).



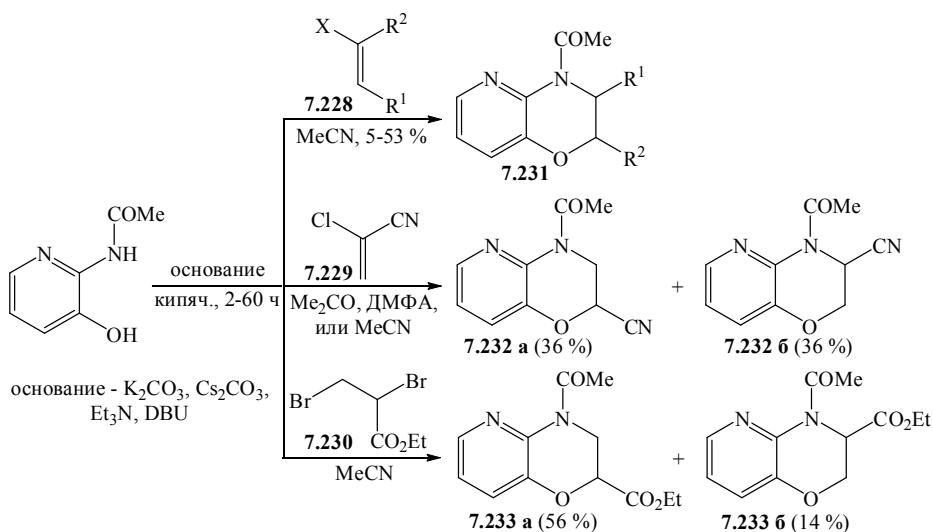
Изучены реакции алкилирования метил-*N*-(*o*-гидроксифенил)карбамата (**7.225**) эпихлоргидрином и 1,2-дибромэтаном в ацетоне в присутствии поташа. Образование 1,4-бензоксазинов (**7.226 a, б**), вероятно, происходит через промежуточное образование соответствующих *O*-алкилпроизводных карбамата (**7.225**), которые в данных условиях подвергаются реакции замыкания шестичленного цикла посредством нуклеофильной атаки атомом азота карбаматной группировки положительно заряженного атома углерода *O*-алкильного заместителя [251].



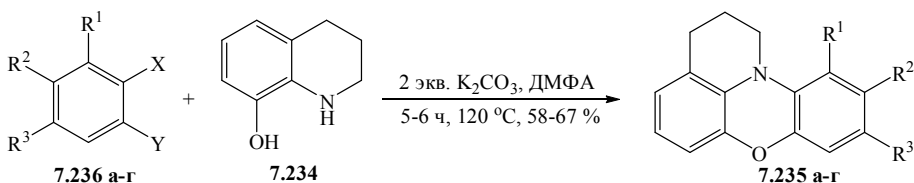
В [252] проведено сравнительное изучение реакций алкилирования фенола (7.227) 1,2-дибромэтаном. Показано существенное уменьшение времени протекания реакции при использовании микроволн.



Генри и соавт. предложили алкены (7.228 X = Cl, Br; R¹ = H, Ph; R² = CONHMe, COMe, C(OMe)Ph, 7.229) и дибромид (7.230) в качестве конденсирующих агентов при приготовлении пиридооксазинов (7.231, 7.232 а, б, 7.233 а, б). В последних двух случаях, как и следовало ожидать, реакция протекает с образованием смеси двух альтернативных продуктов [253].

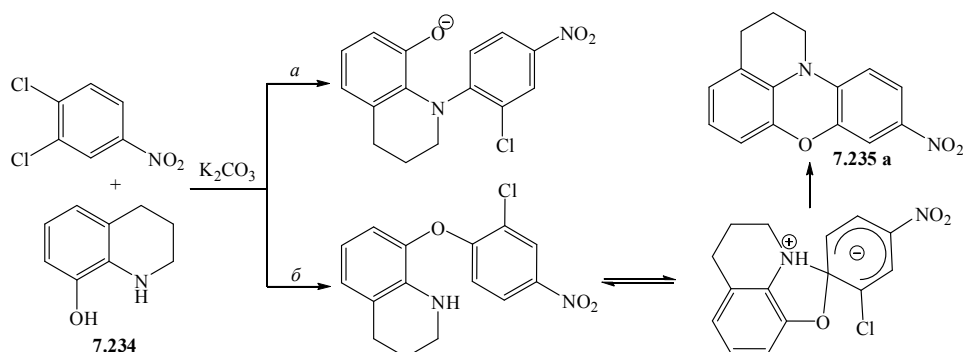


В [254] 1,2,3,4-тетрагидро-8-хинолинол (7.234) использован как аналог *o*-аминофенола при получении функциональнозамещенных феноксазинов (7.235 а-г, а X = Y = Cl, R¹ = R² = H, R³ = NO₂; б X = Cl, Y = NO₂, R¹ = Cl, R² = R³ = H; в X = Cl, Y = NO₂, R¹ = R² = H, R³ = COOH; г X = Cl, Y = NO₂, R¹ = R² = H, R³ = COC₆H₄COOH). Особенностью взаимодействия соединений (7.236 а-г) с аминофенолом (7.234) является возможность получения изомеров, отличающихся расположением заместителей в ароматическом кольце. Методами двумерной спектроскопии ЯМР показано, что продукты имеют строение 2,3-дигидро-1*H*-пиридо[3,2,1-*kl*]феноксазинов (7.235 а-г).

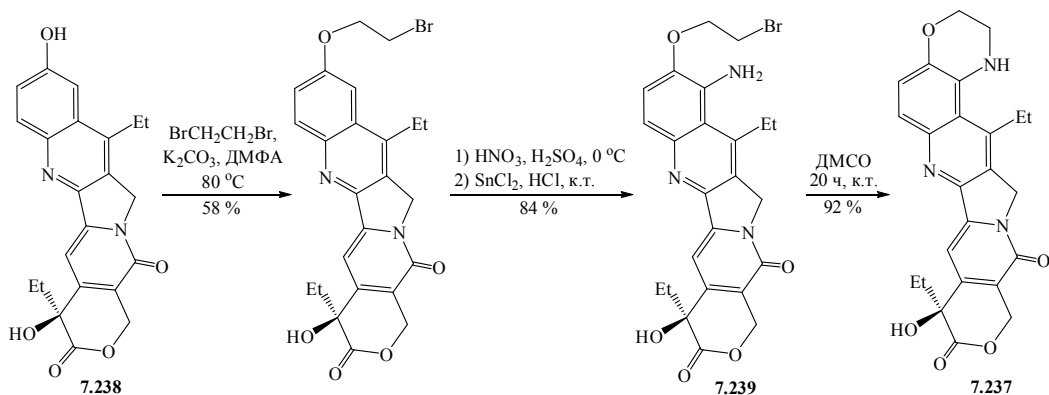


Образование этих продуктов возможно исходя из двух направлений реакции (на примере 7.235 а): первоначального замещения наиболее активированного гало-

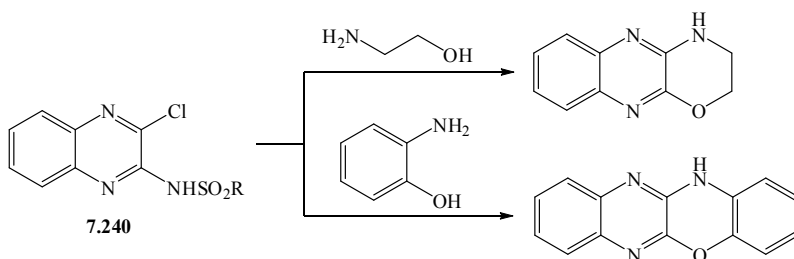
гена при N-атаке – действии циклической аминогруппы (*а*), либо при О-атаке нуклеофильным комплексом группы OH с K_2CO_3 через перегруппировку Смайлса (*б*). Последующее внутримолекулярное замещение (циклизация) в обоих случаях приводит к целевым продуктам. Предполагается, что в системе K_2CO_3 –ДМФА в реакциях типа S_NAr О-атака преобладает [255]. Поэтому предпочтительно направление *б*, включающее распространенную для подобных взаимодействий перегруппировку Смайлса.



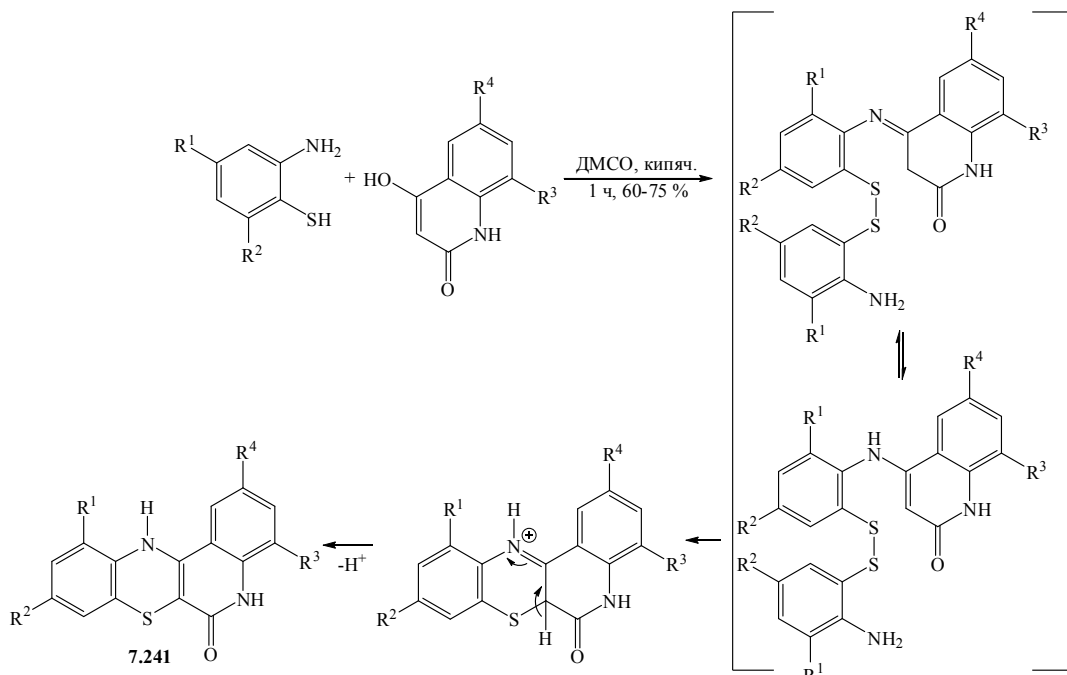
Соединение (7.237) синтезировано исходя из фенольного производного (7.238). Сначала проводили реакцию с 1,2-дибромэтаном, далее селективно нитровали в 9-е положение и восстанавливали хлоридом олова(II) в концентрированной соляной кислоте. Найдено, что амин (7.239) нестабилен и спонтанно превращается в среде ДМСО в целевой феноксазин (7.237) [27]. В работе [256] с использованием похожей методики синтезировано более сорока пиридобензоксазинкарбоновых кислот, являющихся структурными аналогами антибиотика левофлоксацина.



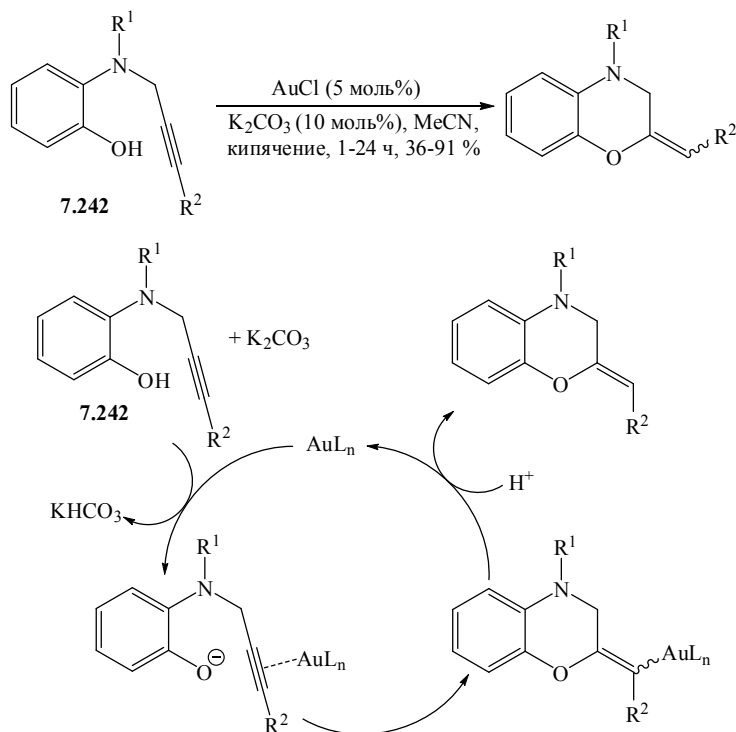
В [257; 258] обнаружено, что при взаимодействии N-(3-хлорхиноксалин-2-ил) арилсульфонамидов (7.240, R = Ph, 4-MeC₆H₄) с *о*-аминофенолом и аминоэтанолом во всех случаях происходит не только замена атома хлора одним из реакционных центров нуклеофила, но и последующее замещение арилсульфонамидной группы под действием второго реакционного центра с образованием соответствующих гетероциклических систем с выходами 85–90 %.



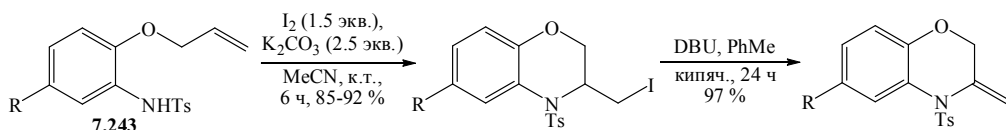
Серия новых антиоксидантов (**7.241**, $R^1 = \text{H, Me, CF}_3, \text{OMe}$, $R^2 = \text{H, Br}$, $R^3 = \text{H, Me, OMe}$, $R^4 = \text{H, Me}$) синтезирована на основе замещенных аминотиофенолов [259].



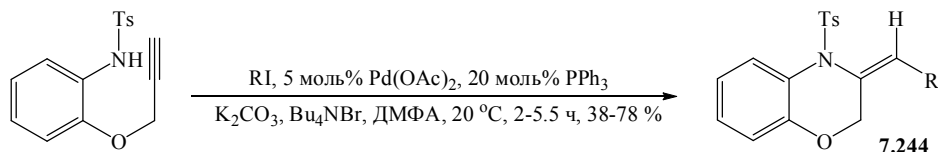
Участие N-пропаргильных производных *o*-аминофенолов в синтезе 2-алкилиденфеноксазинов в присутствии соединений меди и ртути отражено в работах [260–262]. Так, одной из самых современных методик [263] является катализируемая хлоридом золота(I) гетероциклизация фенолов (**7.242**, $R^1 = \text{H, Bn, Bz, Ac, Ts}$, $R^2 = \text{H, Me, Ph}$).



Йодциклизация О-аллильных эфиров N-тозиламинофенолов (**7.243**, R = H, Me, *t*-Bu, Cl, Br) изучена в работе [264].



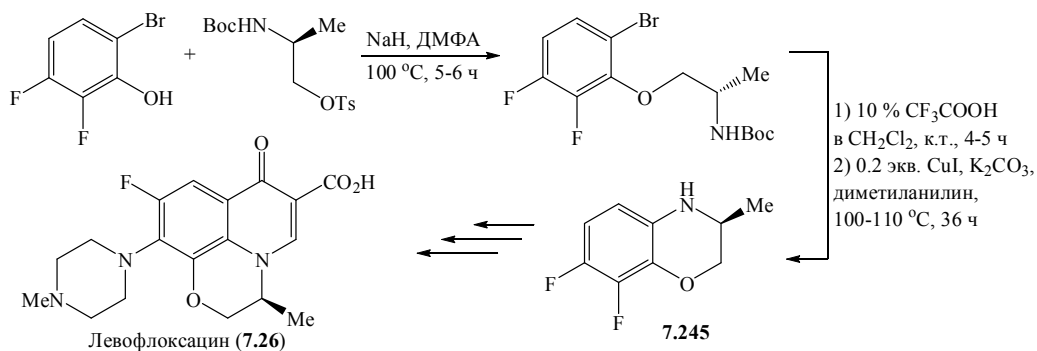
Новая регио- и стереоселективная катализируемая палладием реакция предложена для получения (*E*)-3-арилиден-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазинов (**7.244**, R = арил, гетарил) [265].



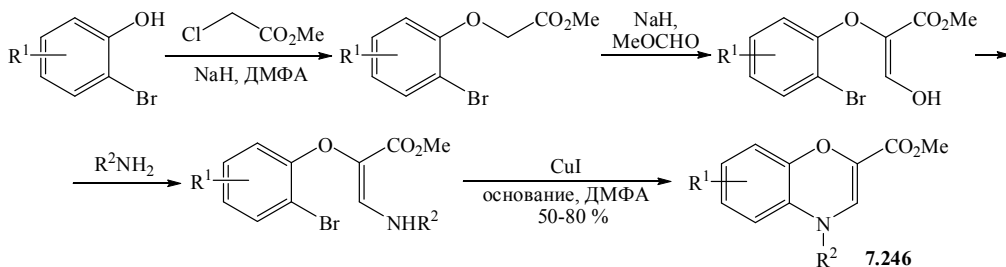
7.2.4. Получение феноксазинов из производных *o*-галогенфенолов, *o*-нитрозофенолов, *o*-нитрофенолов и *o*-галогенанилинов

Основным синтетическим сырьем для синтеза феноксазинов являются *o*-аминофенолы и их N- и O-производные, однако альтернативными исходными веществами могут быть замещенные *o*-галогенфенолы, *o*-нитрозофенолы, *o*-нитрофенолы и *o*-галогенанилины [8; 9].

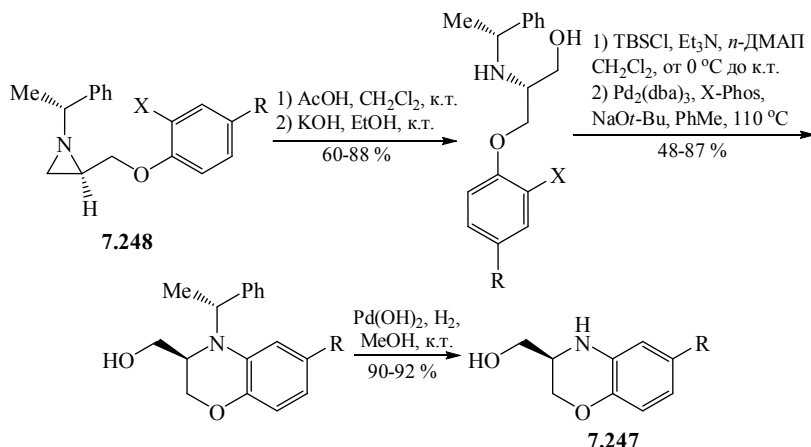
В синтезе антибиотика левофлоксацина (**7.26**) использован дифторбромфенол, ключевым этапом является образование феноксазина (**7.245**) [266].



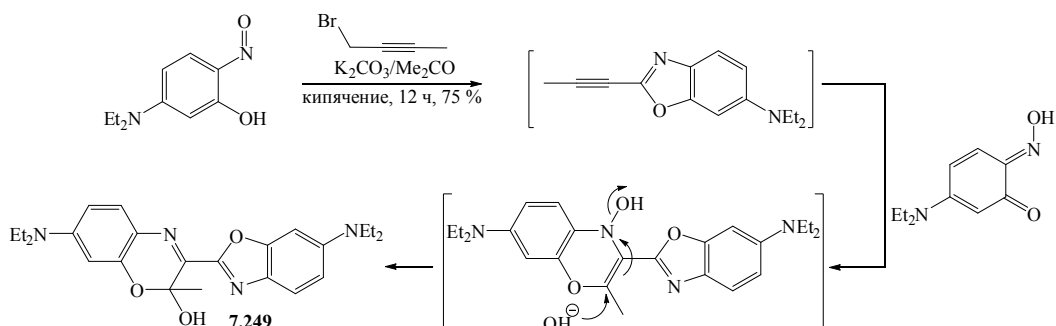
В работе [267] предложен новый метод синтеза 1,4-бензоксазинов (**7.246**, R¹ = H, 6-Me, 7-F; R² = Bn, CH₂CH₂Ph, C₆H₄CF₃-*m*, C₆H₄OMe-*n*), использующий внутримолекулярную реакцию Ульмана на ключевой стадии образования гетероцикла. Метод позволяет широко варьировать заместители в бензольном кольце и при атоме азота гетероциклического фрагмента молекулы он оказался также применим для синтеза тиааналогов соединений (**7.246**). Показана возможность использования целевых продуктов в качестве флуоресцентных красителей.



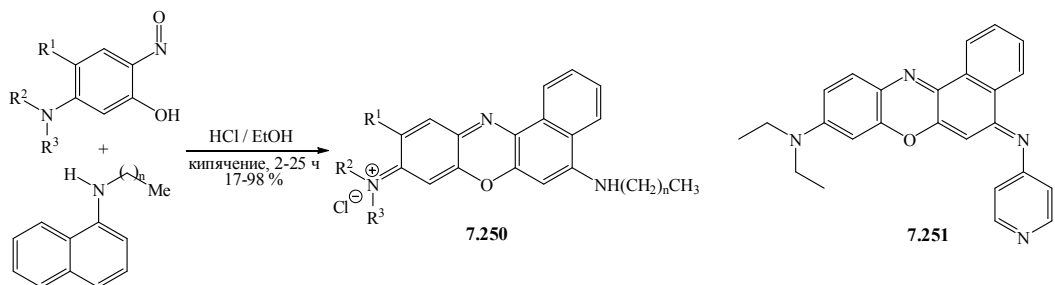
Энантиомерночистые бензоксазины (**7.247**, R = H, F; X = I, Br) синтезированы из азиридинов (**7.248**) [268].



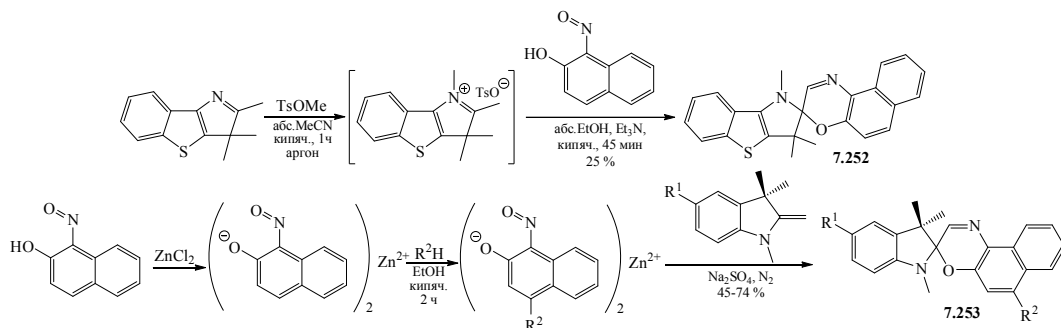
One-pot реакция между двумя молекулами 5-диэтиламино-2-нитрозофенола и одной молекулой 2-бутинилбромиды приводит к новому гетероциклическому соединению (**7.249**), включающему один бензоксазольный и один бензоксазиновый цикл [269].



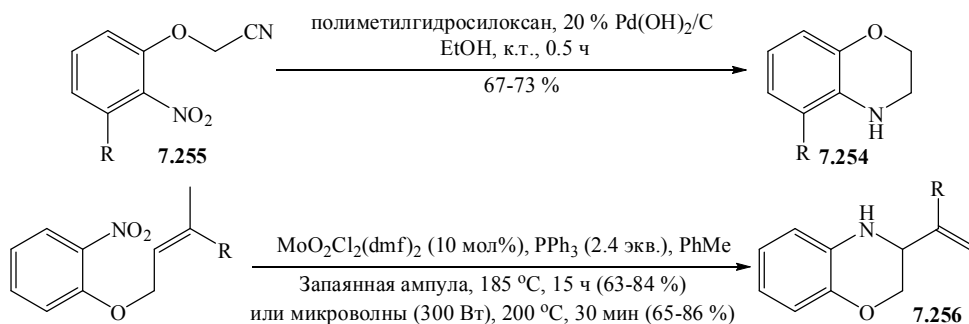
Серия новых флуоресцентных красителей бензо[а]феноксазинового ряда получена взаимодействием нитрозофенолов (**7.250**, R¹, R², R³ = H, Me, Et; n = 2, 7, 9, 11, 13) с α-нафтиламинами [270]. В работе [271] похожее соединение (**7.251**, SSJ-183) описано как антималярийный препарат.



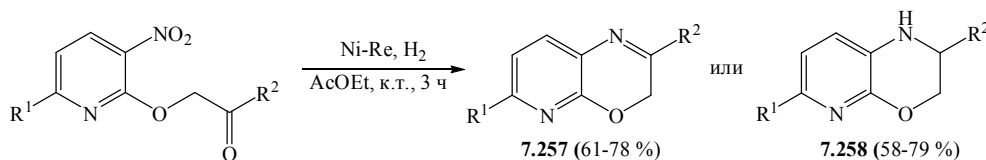
Авторы работ [272; 273] в синтезе спиробензоксазинов (**7.252**, **7.253**, R¹ = H, Cl; R² = N-гетероцикл) использовали α-нитрозо-β-нафтол.



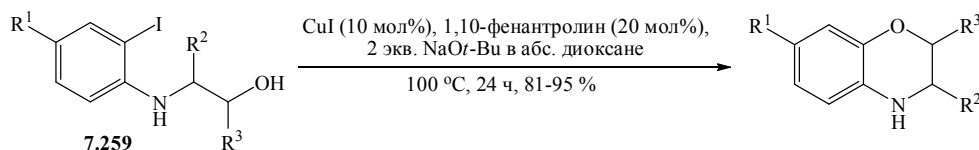
В [274] для получения 3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазинов (7.254, R = H, Me) воспользовались реакцией внутримолекулярного восстановительного N-алкилирования соединений (7.255). Авторы [275] для синтеза целевых продуктов (7.256, R = H, Me) применили катализируемую MoO₂Cl₂(dmf)₂ домино-реакцию ω-нитроалкенов.



Разработан метод получения пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазинов (7.257, 7.258, R¹ = 4-MeC₆H₄, *i*-Bu; R² = Me, Ph) с возможностью их выделения в индивидуальном состоянии [276].



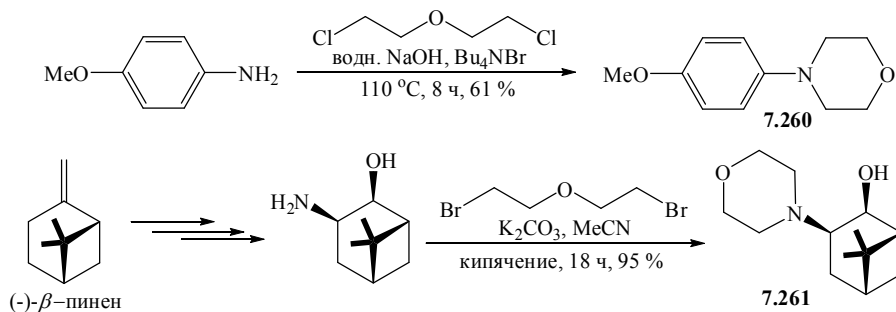
Редким, но эффективным способом синтеза феноксазинов является внутримолекулярное катализируемое медью O-арилрование β-аминоспиртов (7.259, R¹ = H, Me, Cl; R² = H, Me, Ar; R³ = Me, CH₂OMe, CH₂OEt, CH₂OBn, Ph или R²+R³ = циклогексил) [277].



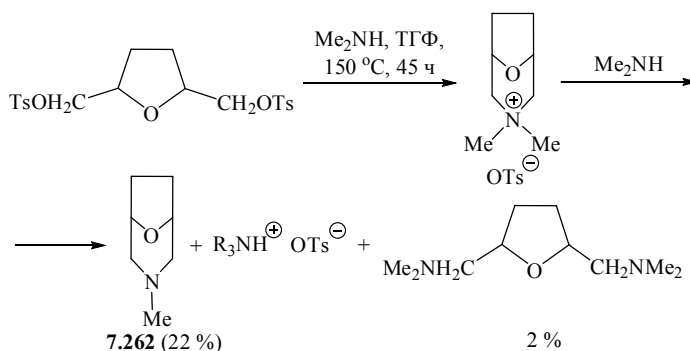
7.2.5. Другие методы синтеза морфолинов и феноксазинов

Простейшим примером синтеза морфолина может быть взаимодействие 2,2'-дихлордиэтилового эфира с избытком водного раствора аммиака при 50–55 °C

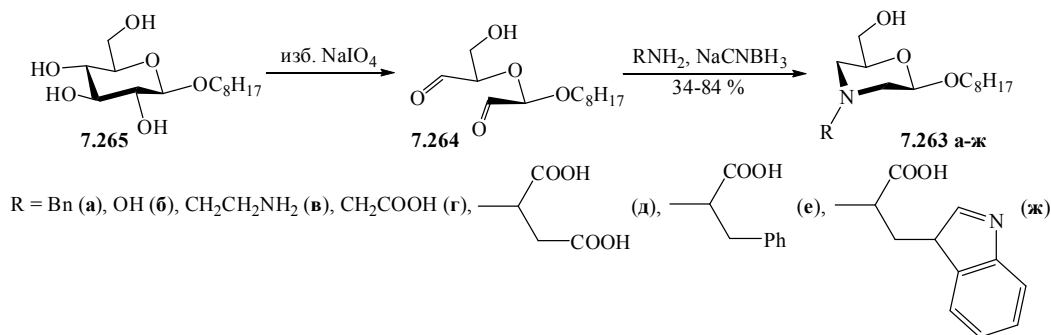
на протяжении 80 ч [163; 278; 279]. Похожим способом синтезируют морфолины (**7.260**, **7.261**) [280; 281]. Последний используют в качестве катализатора (в смеси с диэтилцинком) энантиоселективного синтеза спиртов из ароматических и алифатических альдегидов [281].



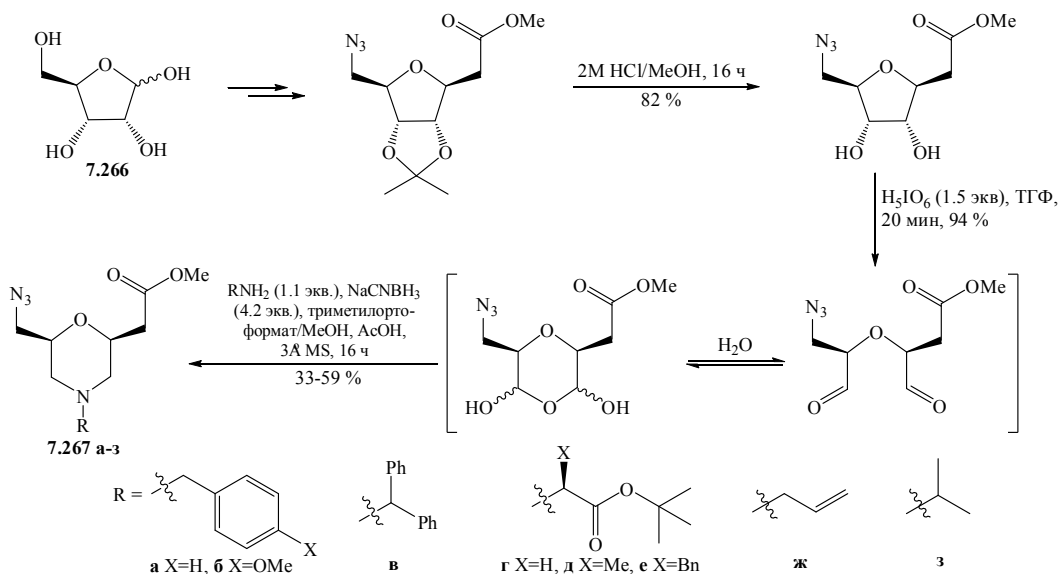
Бициклический морфолин (**7.262**) образуется с небольшим выходом в реакции *цис*-2,5-бис-гидроксиметилтетрагидрофурандитозилата с диметиламином [282].



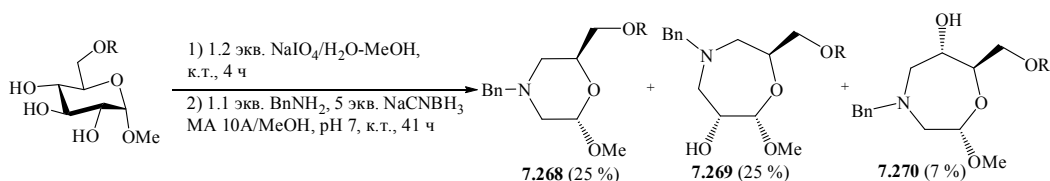
Ряд N-замещенных морфолинов (**7.263 а–ж**) получен восстановительным аминированием диальдегида (**7.264**), производного октил-β-D-глюкопиранозы (**7.265**). В качестве аминной компоненты использованы бензиламин, гидроксилламин, этилендиамин, глицин, *L*-аспарагиновая кислота, *DL*-фенилаланин и *L*-триптофан [283].



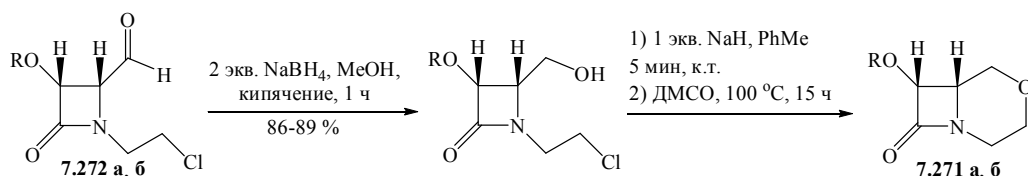
Известно много работ [284–289], в которых 2,6-дизамещенные морфолины получены с использованием вышеописанной стратегии синтеза. Так, на основе *D*-(+)-рибозы (**7.266**) синтезирована серия морфолинсодержащих эфиров (**7.267 а–з**) [290].



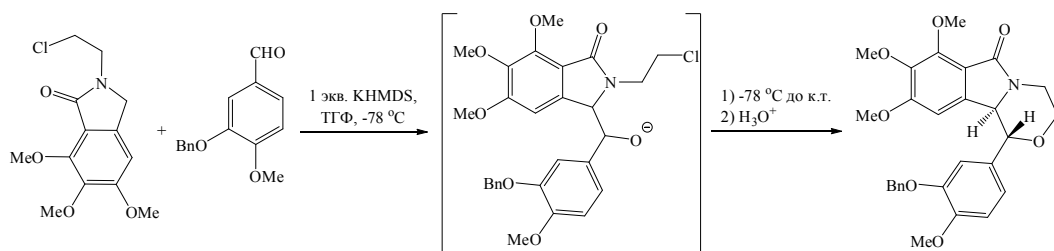
В работе [291] показано, что наряду с целевым морфолином (7.268, R = – Si(Ph)2*t*-Bu) образуется смесь 1,4-оксазепанов (7.269, 7.270), разделенная хроматографическим методом.



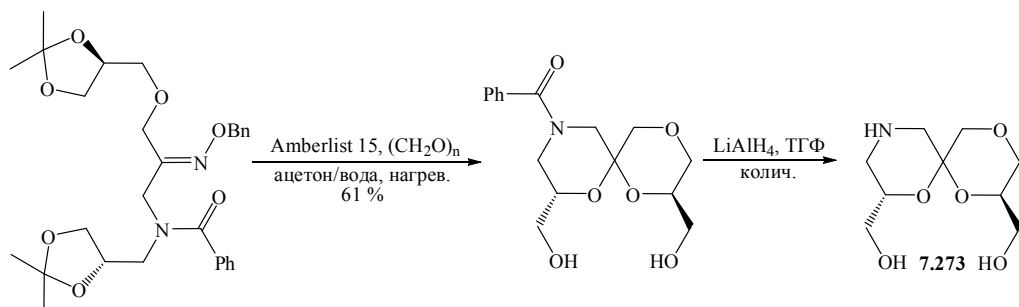
Нередко в синтезе морфолинов применяют различные внутримолекулярные реакции. В [292] для синтеза новых потенциальных антибиотиков – морфолинов (7.271 a, б, R = Bn, Ph) с аннулированным β-лактамным циклом использованы 1-(2-хлорэтил)азетидин-2-оны (7.272 a (25%), б (30%)).



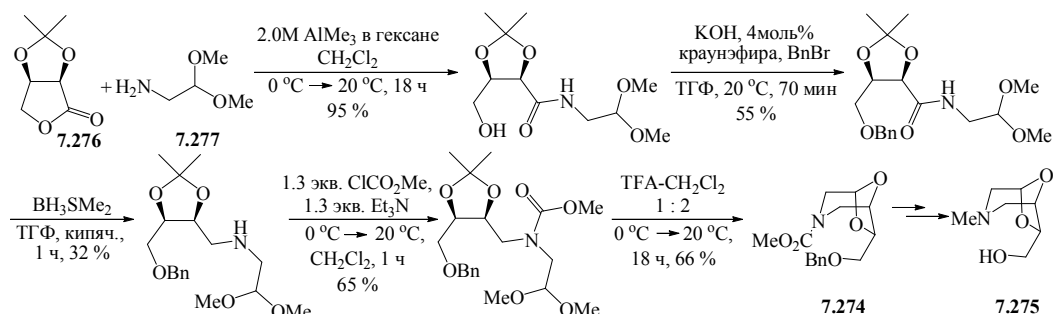
Участие альдегидов в синтезе аннулированных морфолинов отражено также в [293].



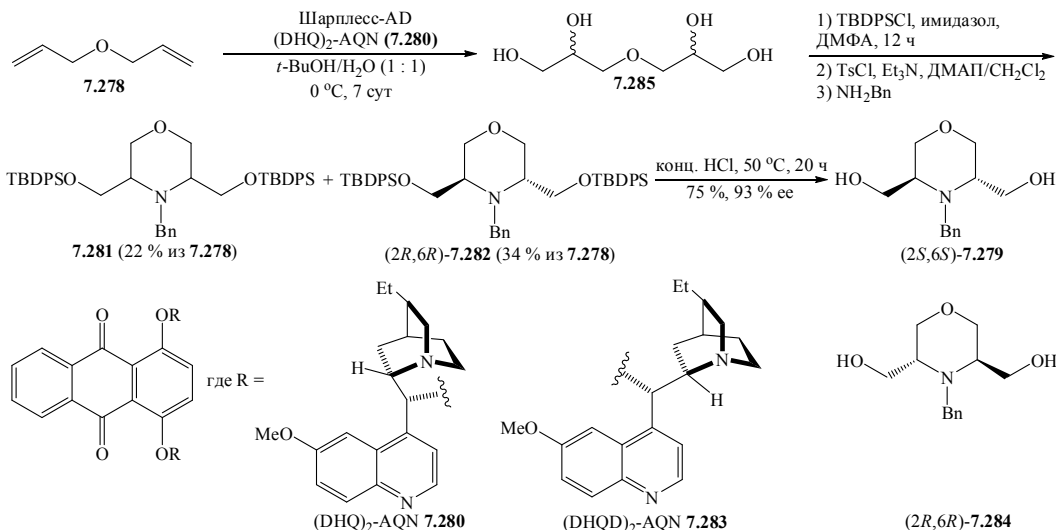
Оригинальный метод синтеза спироморфолина (7.273) предложен в работе [294].



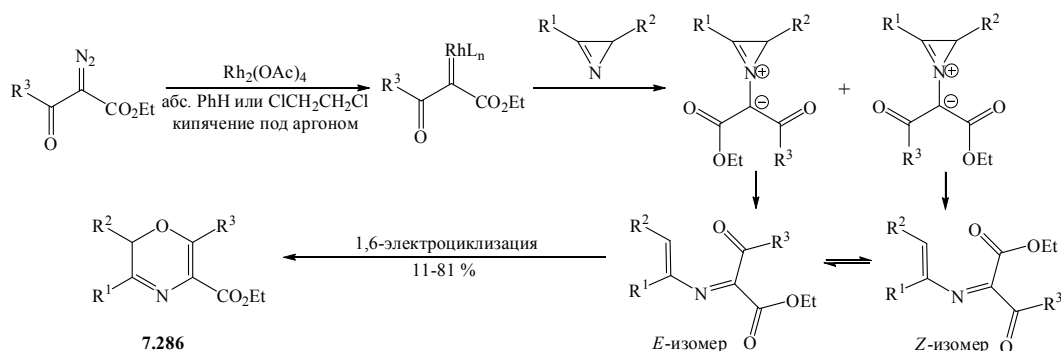
Бициклический морфолин (7.274), промежуточный продукт в синтезе ценного хирального лиганда (7.275), катализирующего присоединение Et_2Zn к ароматическим альдегидам [106], получен исходя из лактона (7.276) и диметилацетала аминокетона (7.277) по следующей схеме [295]:



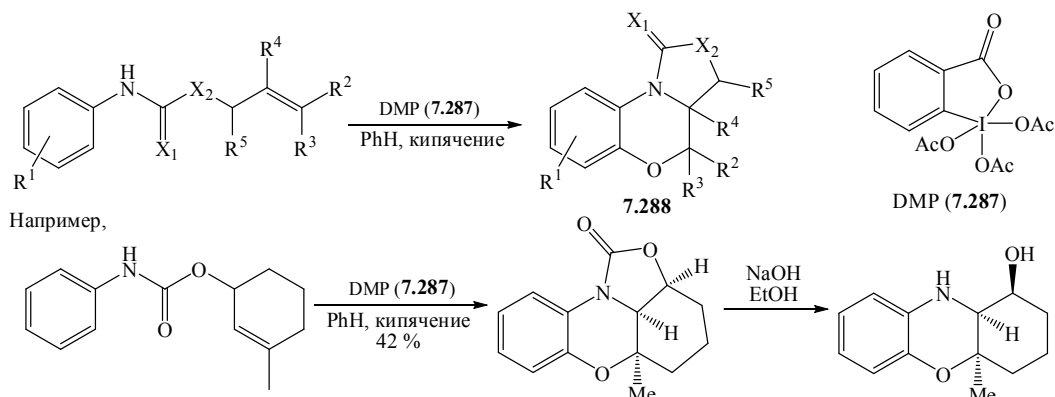
Диаллиловый эфир (7.278) использован в синтезе C_2 -симметричного *транс*- α,α' -бис(гидроксиметил)морфолина (7.279) [296]. Ключевой этап – асимметрическое дигидроксилирование (AD) α,ω -терминального диена (7.278) – проведено с применением лиганда $(\text{DHQ})_2\text{-AQN}$ (7.280), открытого Шарплессом [297]. Далее селективное силилирование *трет*-бутилдифенилсилилхлоридом (TBDPSCI) и последующее тозилрование и аминоклицизация приводят к получению смеси диастереоизомеров (7.281) и (2*R*,6*R*)-(7.282) в соотношении 1:1, разделенных хроматографическим методом. Аналогично, с использованием $(\text{DHQD})_2\text{-AQN}$ (7.283), получен морфолин (7.284). Использование эфиров (7.278, 7.285) и их аналогов в синтезе 3,5-дизамещенных морфолинов отражено в [298–302].



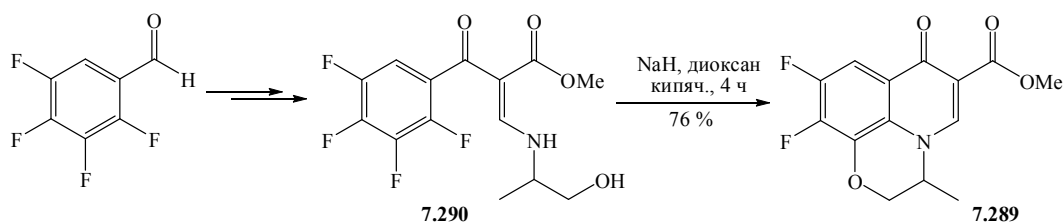
Новые фотохромные 2*H*-1,4-оксазины (**7.286**, $R^1 = \text{Ph}$, $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$; $R^2 = \text{H}$, Ph ; $R^3 = \text{Me}$, CF_3 , Ph) синтезированы в катализируемой $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ реакции 2*H*-азиринов с этил-2-ацил-2-диазоацетатами [303].



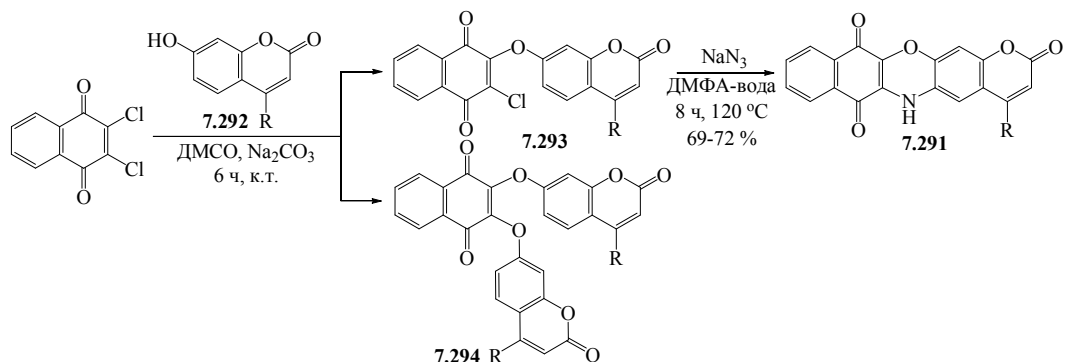
Реагент Десс – Мартина (DMP, **7.287**) взаимодействует с анилами, карбама-тами, тиокарбаматами или мочевинами при кипячении в бензоле с образованием различных гетероциклических систем на основе бензморфолинов (**7.288**, $X_1 = \text{O}$, S ; $X_2 = \text{CH}_2$, O , N) [304; 305].



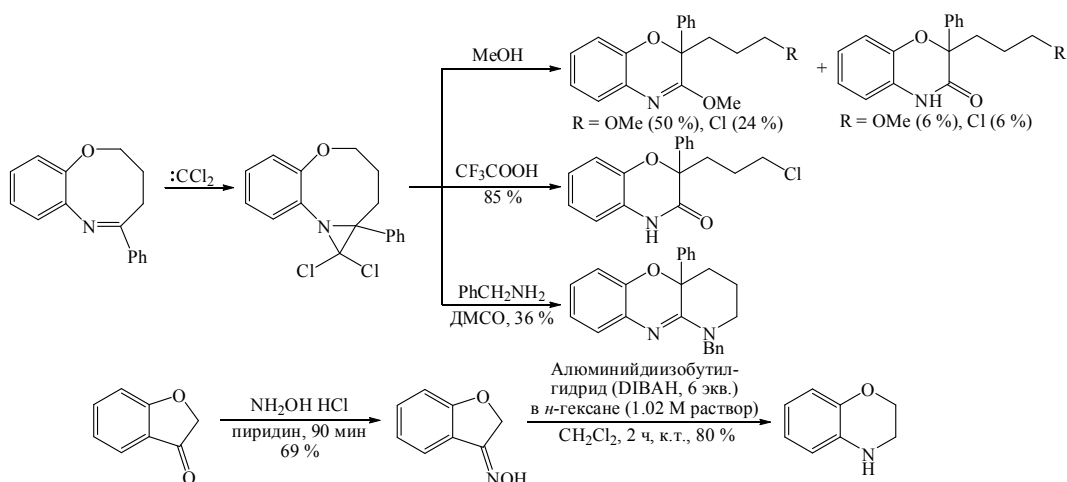
Метилловый эфир 9,10-дифтор-3-метил-7-оксо-2,3-дигидро-7*H*-пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-6-карбоновой кислоты (**7.289**) получен восстановительной гетероциклизацией аминокспирта (**7.290**) [306].



2,3-Дихлор-1,4-нафтохинон использован для синтеза новых оксазинов (**7.291**, $R = \text{H}$, Me). Его реакция с хроменом (**7.292**) заканчивается образованием смеси продуктов (**7.293**, **7.294**), выделив из которой основной продукт – соединение (**7.293**), получают бензопиранонафтоксазинтрионы (**7.291**), проявляющие антибак-териальные свойства [307].



Интересно отметить, что некоторые феноксазины можно получить реакциями сужения и расширения цикла других соединений [308; 309].



Показано, что феноксазины образуются в процессе электрохимического окисления 2,3,4-тригидроксибензофенона в присутствии аминоспиртов [310]. Морфолины также получают восстановлением карбонильной группы в морфолин-3-онах [17; 84; 118; 119; 186; 188; 189; 206; 207; 248; 311–315].

7.3. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ МОРФОЛИНОВ

Реакционная способность морфолинов описана в ряде обзоров или устаревших [1; 2], или касающихся отдельных аспектов [7–9]. Реакции морфолинов можно условно разделить на следующие группы:

- реакции по аминному атому азота: алкилирование [9; 84; 103; 173; 248; 313; 316], ацилирование [9; 103; 134; 136; 186; 317], нуклеофильное присоединение к тройной углерод-углеродной связи [115], нуклеофильное присоединение к двойной углерод-углеродной связи [318; 319], нуклеофильное ароматическое замещение (S_NAr) в электронообедненных арилгалогенидах [80; 94; 95; 319–322], получение N-оксидов окислением *m*-хлорпероксибензойной кислотой [323], получение мочевины в реакциях с изоцианатами [323];
- элиминирование спиртов и воды от алкокси- и гидроксипроизводных морфолинов с образованием 3,4-дигидроморфолинов (3,4-дигидро-2*H*-1,4-оксазинов) [134; 136; 316];

• дегидрирование (дегидрогалогенирование) N-защищенных морфолинов до 3,4-дигидроморфолинов реакцией с бромсукцинимидом в четыреххлористом углеороде с последующей обработкой йодидом натрия в ацетоне [252; 253], кипячением с серой в тетралине [293], через катализируемое палладием присоединение арил-бромидов к C=C-связи в 3-метиленморфолине с последующим элиминированием бромистого водорода под действием третбутилата натрия [178];

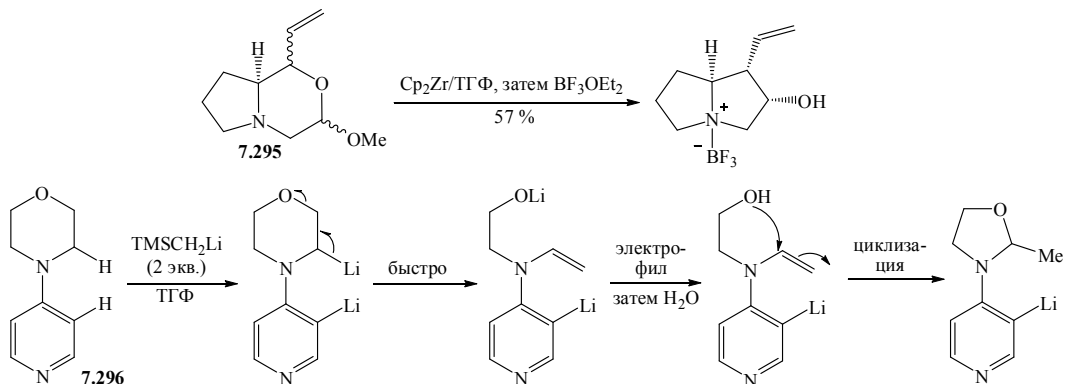
• восстановление C=N-связи в 3,6-дигидроморфолинах (3,6-дигидро-2H-1,4-оксазинах) с получением морфолинов: водородом на Pd/C в метаноле при комнатной температуре [324], дигидропиридином в присутствии кислоты Бренстеда в бензоле [325]; восстановление водородом в присутствии PdCl₂ C=C-связи в 3,4-дигидроморфолинах (3,4-дигидро-2H-1,4-оксазинах) с получением морфолинов [317; 326];

• участие в реакции Вильгеродта – Киндлера [327; 328];

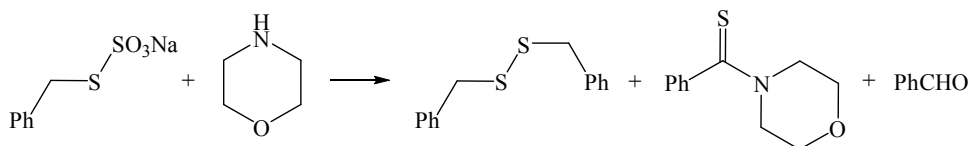
• расщепление морфолинового цикла: восстановление 2-гидроксиморфолинов алюмогидридом лития в диэтиловом эфире до соответствующих аминодиолов [114; 154], восстановление 2-аминморфолинов алюмогидридом лития в диэтиловом эфире до соответствующих диаминоспиртов [151], расщепление морфолинов BH₃SMe₂ в тетрагидрофуране (или фенилмагниибромидом в тетрагидрофуране) до аминоспиртов [329], восстановление морфолин-2-карбоновых кислот водородом на палладиевом катализаторе в смеси тетрагидрофуран – вода или метаноле до α-гидрокси-β-аминокислот [330].

В огромном количестве работ приведены методики снятия защитной группы (восстановление, гидролиз) с атома азота морфолинов: бензильной [107; 112; 119; 128; 179; 190; 206; 283; 296; 311; 314], бензоильной [40], тозилльной [107; 112; 121; 122; 216], карбазильной [330], *трет*-бутоксикарбонильной [74; 115–117; 119; 186; 331; 332] групп.

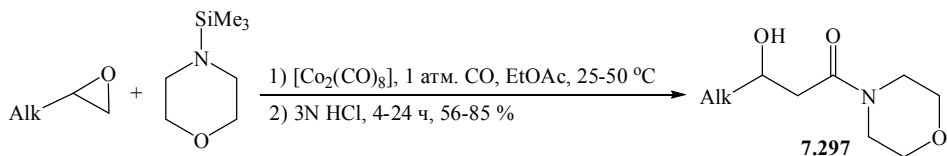
Некоторые реакции требуют более детального рассмотрения. К таким можно отнести реакции сужения морфолинового цикла соединений (7.295, 7.296) до пирролидинового [174] и оксазолидинового [333].



В работе [334] изучен механизм реакции бензилтиосульфата натрия с морфолином и установлено, что реакция протекает с образованием фенилметансульфенилморфолида в качестве интермедиата и далее дибензилсульфида.



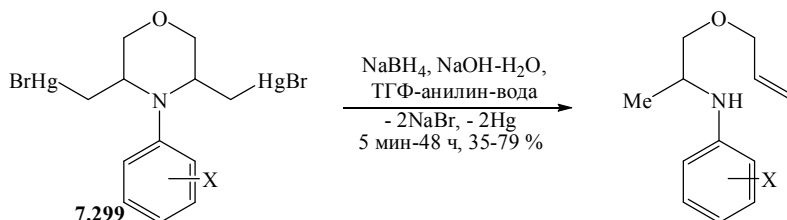
N-Триметилсилилморфолин используют в синтезе амидов (7.297) карбонилированием терминальных эпоксидов [335].



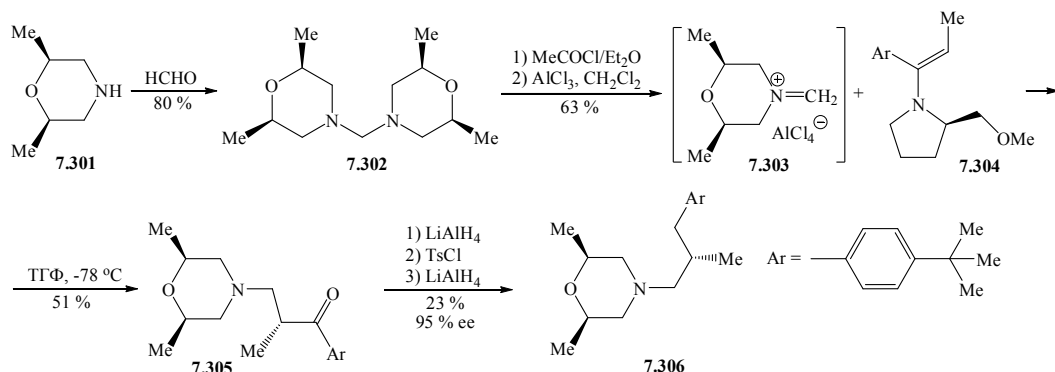
Расщепление по Гофману морфолиновых оснований приводит к виниловым эфирам. Примером такого синтеза может быть расщепление спироциклического морфолина (7.298) [282].



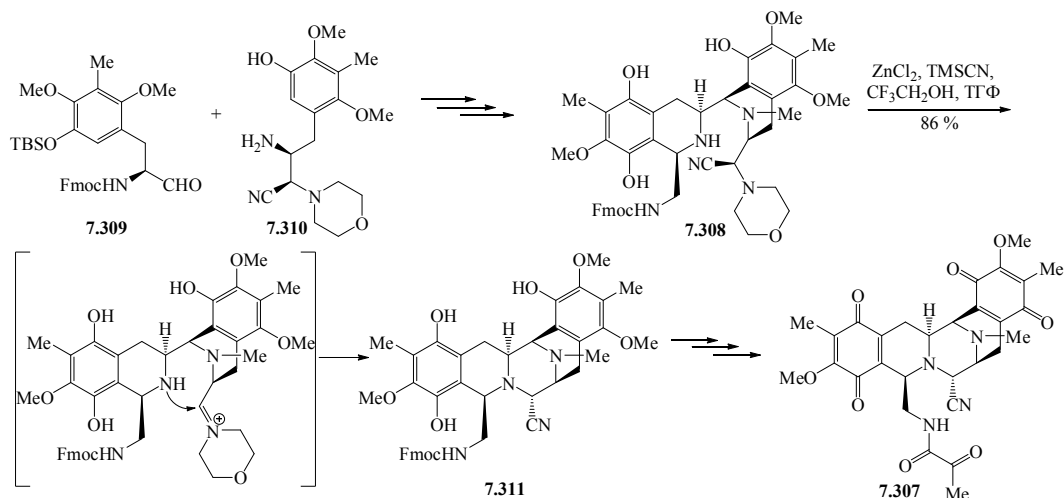
Авторами [298] изучено восстановительное расщепление ртутьсодержащих морфолинов (7.299, X = H, Me, MeO, NO₂, Cl) боргидридом натрия до О-аллиловых эфиров.



Фунгицид (*S*)-фенпропиморф (7.300) синтезируют с использованием диметилморфолина (7.301) – прекурсора в реакции Манниха. Реакция с формальдегидом приводит к димеру (7.302), который далее превращают в два этапа в прекурсор (7.303). Последний взаимодействует с хиральным енамином (7.304), восстановление полученного кетона (7.305) приводит к целевому продукту (7.306) [32].

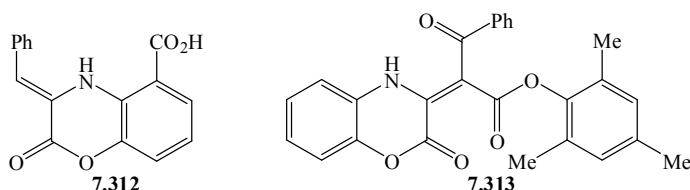


Авторами [336] разработан метод защиты α -аминоальдегидов с использованием производных морфолина. Этот метод применен в полном синтезе противоракового агента (-)-сафрамина (7.307) [337]. Соединение (7.308), синтезированное в пять стадий исходя из альдегида (7.309) и аминонитрила (7.310), реагирует с триметилсилилцианидом (TMSCN) в присутствии кислоты Льюиса с образованием продукта (7.311). Механизм этой реакции начинается с отщепления цианогруппы от производного (7.308), далее следует внутримолекулярная атака аминогруппы, сопровождаемая элиминированием морфолинового фрагмента.



7.4. МОРФОЛИН-2-ОНЫ. МЕТОДЫ СИНТЕЗА И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ

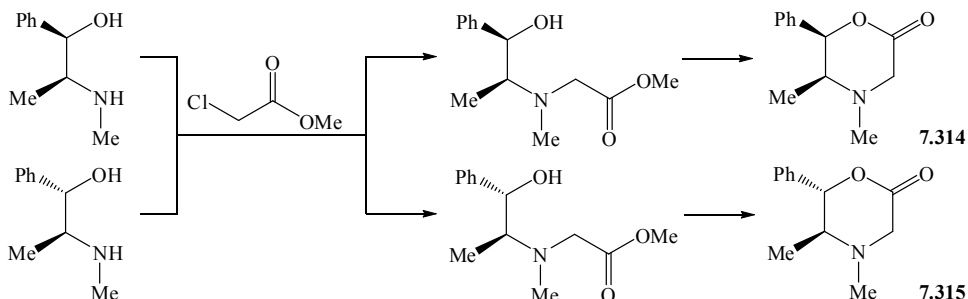
2-Оксопроизводные морфолина являются δ -лактонами, с чем согласуются методы их синтеза и свойства. Некоторые основные методы синтеза морфолин-2-онов (2-кетоморфолинов) описаны в [2]. Их используют для получения оптически чистых α -аминокислот и их производных [5; 338–346] и 1,2-аминоспиртов [6; 347], они служат билдинг-блоками для фармацевтически важных соединений [317; 348]. Морфолон, полученный на основе *d*-псевдоэфедрина, показал высокую стимулирующую фитогормональную активность [349]. Многие 3,4-дигидро-1,4-бензоксазин-2-оны проявляют широкий спектр антибактериальной активности [350–353]. В 1992 г. Комагата и сотр. выделили из *Streptomyces sp.* TA-3037 бензоксазинон (7.312), являющийся природным ингибитором глутатион *S*-трансферазы и использующийся в химиотерапии опухолей [354]. Соединение (7.313) запатентовано как противотуберкулезный препарат [355].



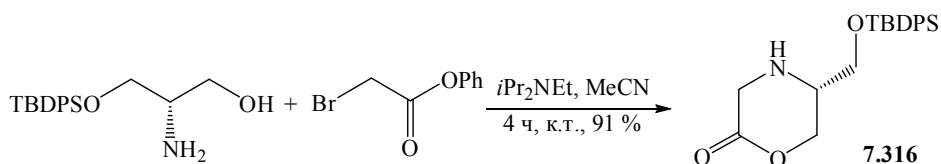
Очень часто исходным веществом является 1,2-аминоспирт, а в качестве циклизующего реагента применяют метиловые, этиловые или фениловые эфиры α -хлор(бром)уксусной кислоты [338–342; 349; 356–359], эфиры α -кетокислот [347; 360], дивинилфумарат [361], метиловый эфир 2-(трифторметилсульфонилокси)пропановой кислоты [173], диметиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты (DMAD) [362–364], диэтиловый эфир этилентрикарбоновой кислоты [365], ортомуравьиный эфир [366], алкенилборные кислоты [367].

Оптически активные гетероциклические производные *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина являются интересными объектами для стереохимических исследований, а также используются в тонком органическом синтезе при получении важных биологически активных соединений. В этом ряду особый интерес представляют пятичленные гетероциклические производные – 1,3-оксазолидины и

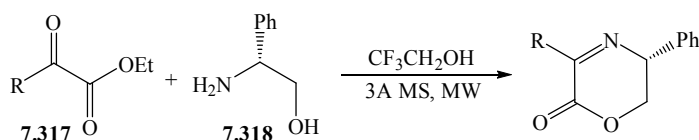
шестичленные морфолиновые производные. Этот интерес обусловлен тем, что делает возможным применение хиральных оксазолидинов и морфолонов в асимметрическом синтезе энантиомерно чистых оптически активных веществ. Так, взаимодействием эфедриновых алкалоидов (*l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина) с метиловым эфиром монохлоруксусной кислоты в жестких условиях синтезированы (5*S*,6*R*)- и (5*S*,6*S*)-4,5-диметил-6-фенил-2-морфолон (7.314, 7.315), образующиеся в результате внутримолекулярной гетероциклизации промежуточного аминоксифира с отщеплением метанола [349; 368].



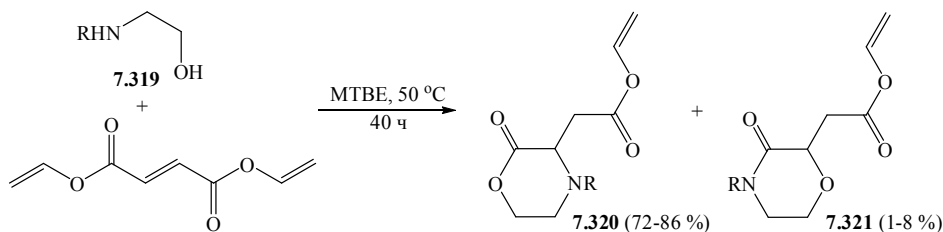
На наш взгляд, наиболее удачная методика использована авторами [357; 358]. Оксазинон (7.316) синтезирован в присутствии диизопропилэтиламина (DIPEA).



Разнообразие эфиров α -кетокислот (7.317, R = Me, Ph(CH₂)₂, MeO₂C(CH₂)₂, CH₂=CH(CH₂)₃), используемых в конденсации с аминоксифром (7.318), продемонстрировано в работе [347].

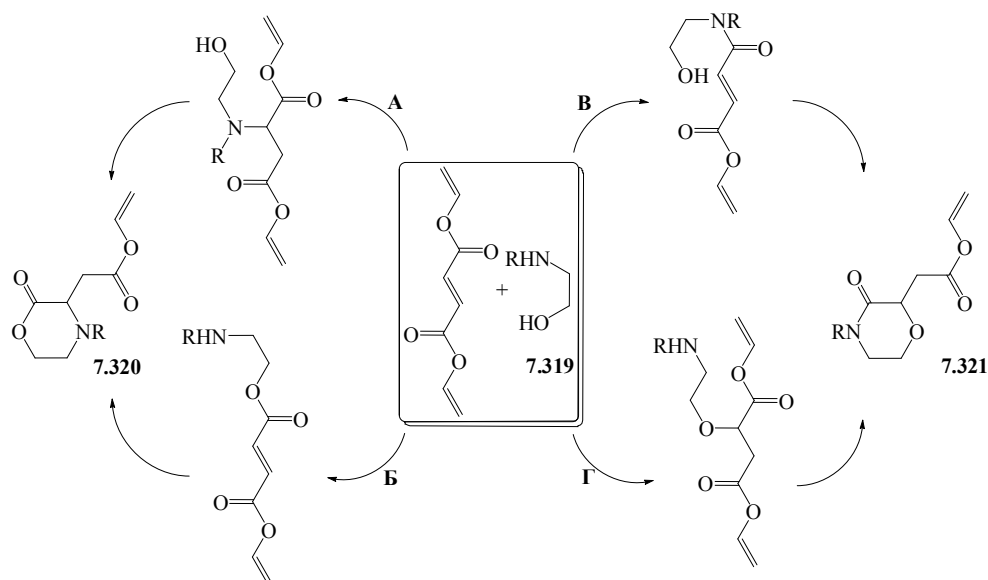


Показано, что реакция N-замещенных аминоксифров (7.319, R = Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, *cyclo*-C₆H₁₁, Bn, 4-MeOC₆H₄CH₂, 4-Me₂NC₆H₄CH₂) с дивинилфумаратом протекает с образованием двух региоизомеров (7.320, 7.321), соотношение которых сильно зависит от природы применяемого растворителя [361]. Наиболее высокие выходы морфолин-2-онов (7.320) наблюдали при использовании метилтретбутилового эфира (MTBE).

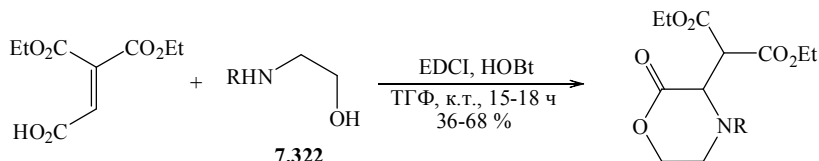


Теоретически аминоксифр, имеющий два реакционных центра, может за счет любого из них вступать в ацилирование или присоединение по Михаэлю. Существует четыре возможных пути реакции между N-замещенными производными

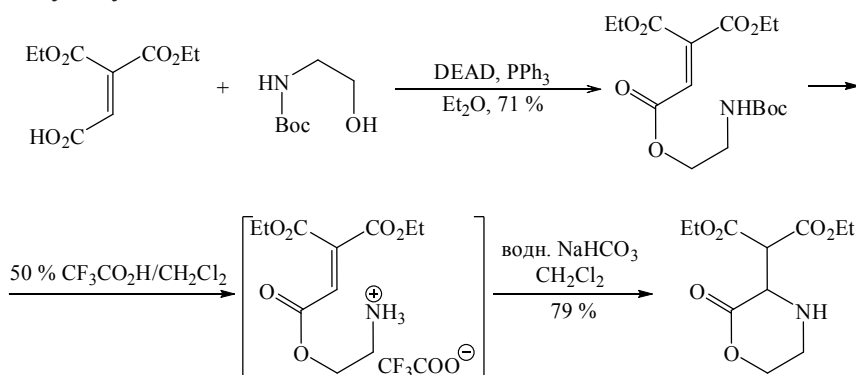
аминоэтанола и дивинилфумаратом: 1) N-замещенный атом азота присоединяется к двойной связи дивинилфумарата, последующая реакция перэтерификации приводит к морфолин-2-ону (путь А); 2) сначала происходит О-ацилирование и затем внутримолекулярное присоединение по Михаэлю атома азота к двойной связи дивинилфумарата (путь Б); 3) N-ацилирование между производным аминоэтанола и дивинилфумаратом приводит вначале к амиду, затем двойная связь в дивинилфумарате атакуется гидроксильной группой, что приводит к образованию морфолин-3-она (путь В); 4) присоединение по Михаэлю гидроксильной группы предшествует внутримолекулярному ацилированию аминогруппы (путь Г).



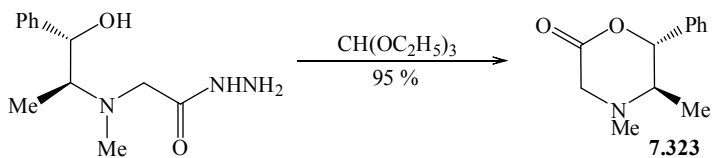
Реакции диэтилового эфира этилентрикарбоновой кислоты с N-замещенными аминспиртами (**7.322**, R = Me, Ph, *cyclo*-C₆H₁₁, Bn) проведены в присутствии гидрохлорида 3-(3-диметиламинопропил)-1-этилкарбодиимида (EDCI) и 1-гидроксибензотриазола (HOBt) в ТГФ [365].



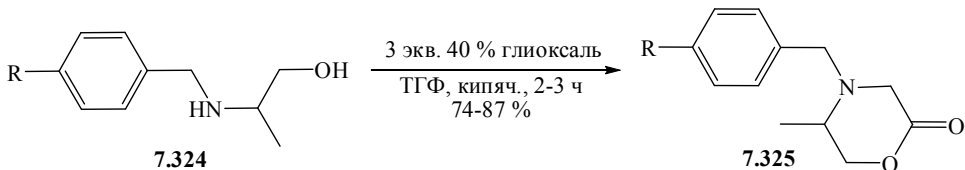
Авторами [365] также показано, что N-Вос-защищенный аминспирт вступает в реакцию с диэтиловым эфиром этилентрикарбоновой кислоты в условиях реакции Мицунобу.



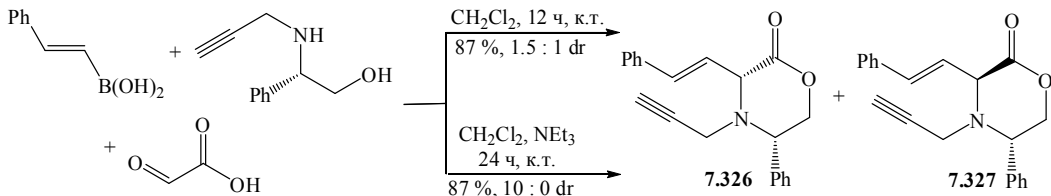
Интересно отметить возможность использования ортомуравьиного эфира в реакции гетероциклизации аминоспиртов. Так, кипячение гидразида N-*d*-псевдоэфдринилуксусной кислоты с трехкратным количеством ортомуравьиного эфира в течение 8–10 ч приводит к образованию соответствующего морфолона (7.323). Реакция протекает, возможно, через ряд промежуточных интермедиатов и включает образование как гидразонов, так и переэтерифицированных замещенных эфиров с последующей внутримолекулярной нуклеофильной атакой атомом кислорода алкоксигруппы на электронодефицитный атом углерода карбонильной группы с замыканием морфолонового цикла [366]. В работе [349] для получения морфолона (7.323) предложена вакуумная перегонка исходного гидразида и отмечено, что при действии небольшого избытка гидразин-гидрата на спиртовой раствор соединения (7.323) цикл легко разрушается с образованием исходного гидразида.



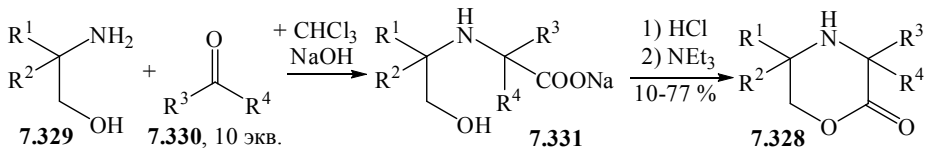
Много современных работ посвящено изучению взаимодействия аминоспиртов с глиоксалем, приводящего к морфолин-2-онам [62; 369–371]. Так, из аминоспиртов (**7.324**, H, Me, Cl, OMe) получены морфолоны (**7.325**) [371].



Авторами [367] изучена трехкомпонентная реакция, продуктами которой является смесь диастереоизомерных морфолонов (**7.326**, **7.327**), при этом показано, что на соотношение продуктов сильное влияние оказывает продолжительность проведения реакции и присутствие триэтиламина.

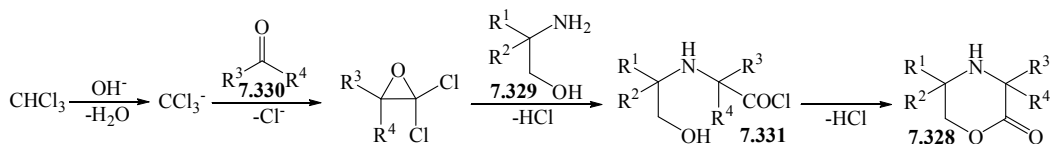


3,3,5,5-Тетразамещенные-2-оксоморфолины (**7.328**, R¹-R⁴= Me, Et, CH₂OH, циклоалкил) получены в катализируемой щелочью реакции 2,2-дизамещенных-2-аминоэтанолов (**7.329**) с хлороформом и кетонами (**7.330**) [113; 323].

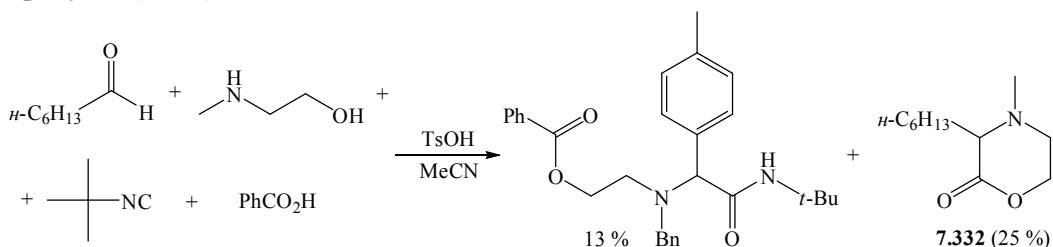


Карбоксилат натрия (**7.331**) может быть выделен в виде неочищенного продукта при синтезе морфолонов (**7.328**). Межфазный катализатор, например, хлорид бензилтриэтиламмония, будучи введенным в реакцию, практически не влияет на

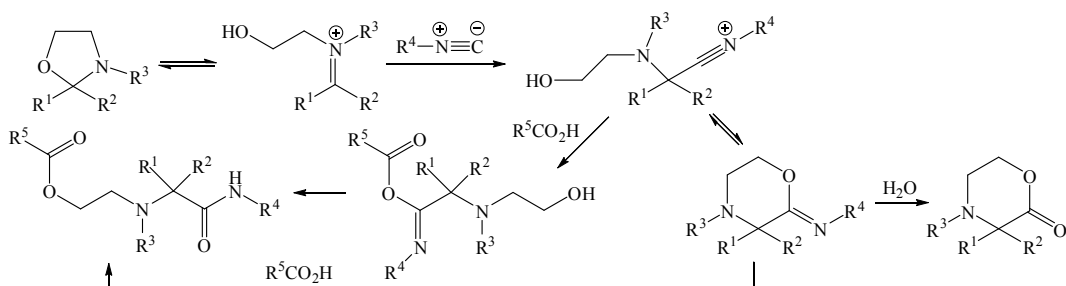
выход конечного продукта при использовании избытка кетона в качестве растворителя. Предполагаемый механизм реакции представлен ниже.



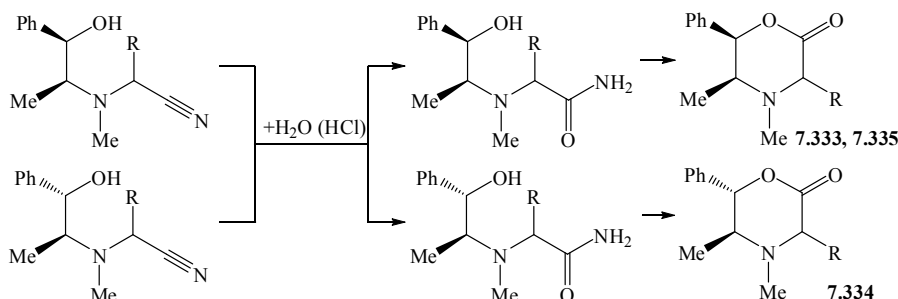
В [372] для синтеза морфолона (7.332) использована четырехкомпонентная реакция между *n*-гептаналем, *N*-метилэтанол амином, *трет*-бутилизотиоцианидом и бензойной кислотой. При проведении реакции в отсутствие карбоновой кислоты выход продукта (7.332) достигает 36 %.



Предложенный авторами механизм показан на схеме:

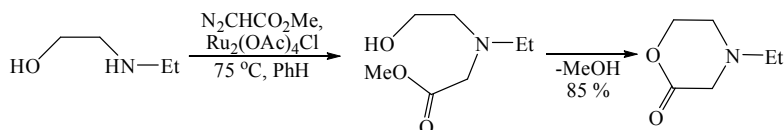


Морфолоны (Н (7.333, 7.334), 4- MeC_6H_4 (7.335)) были получены кислотным гидролизом α -аминонитрилов на основе *l*-эфедрина и *d*-псевдоэфедрина. В присутствии эквимольного количества аминонитрила и концентрированной HCl конечным продуктом гидролиза является не ожидаемый α -аминоамид, а гетероциклическое соединение – морфолон-2. Необычное течение реакции связано, по-видимому, с внутримолекулярной нуклеофильной атакой гидроксила по карбонильному атому энергетически менее стабильного, промежуточно образующегося α -аминоамида [349; 368; 373].

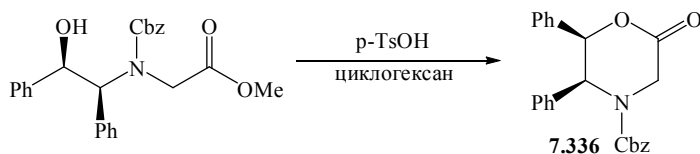


Найдено, что *N*-этиламиноэтанол в реакции с метилдизаоацетатом в присутствии катализатора дает метил *N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-этилглицинат, который в

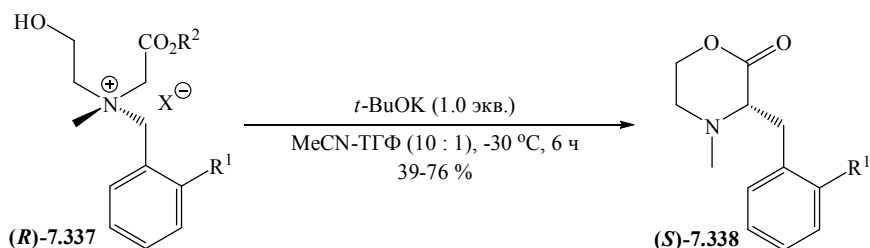
результате внутримолекулярной циклизации превращается в N-этилморфолин-2-он [374].



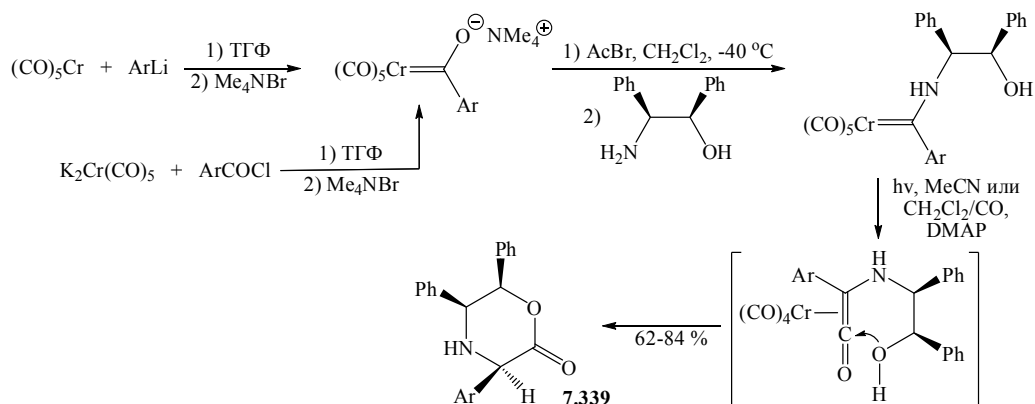
Похожим образом синтезирован морфолинон (7.336) [375].



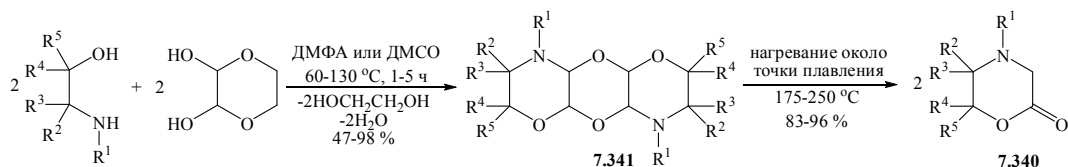
Исходя из хиральных тетраалкиламмонийных солей (*R*-(7.337), $R^1 = \text{H, Me, OMe}$; $R^2 = \text{Me, } t\text{-Bu}$; $X = \text{Cl, Br}$) получены оптически активные морфолоны (7.338) [376].



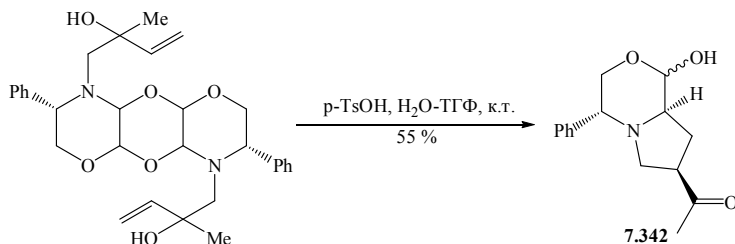
Синтез оптически активных морфолонов (7.339) фотолизом оптически активных (β -гидроксиамино)карбеновых комплексов хрома(0) изучен в [343].



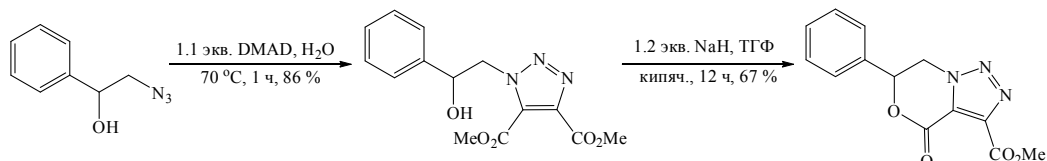
Запатентован метод получения морфолонов общей формулы (7.340), заключающийся в термоллизе полициклических ацеталей (7.341), синтезированных из соответствующих аминспиртов и 2,3-дигидрокси-1,4-диоксана [175; 176].



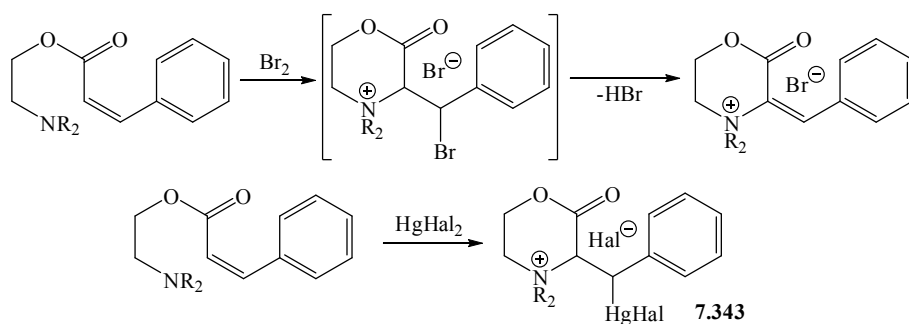
В других условиях из похожего ацетала синтезирован 2-гидроксиморфолин (7.342) [147].



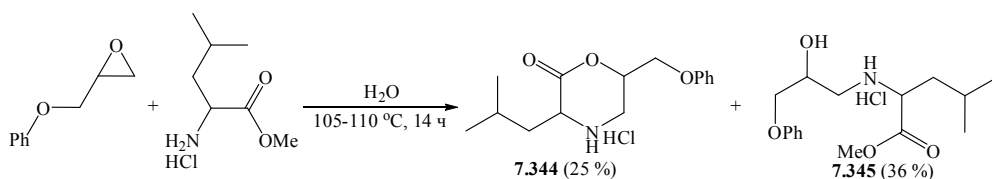
Прекурсором к морфолин-2-онам могут быть азидоспирты. В [377] показано использование реакции Хьюсгена [3+2] циклоприсоединения в воде.



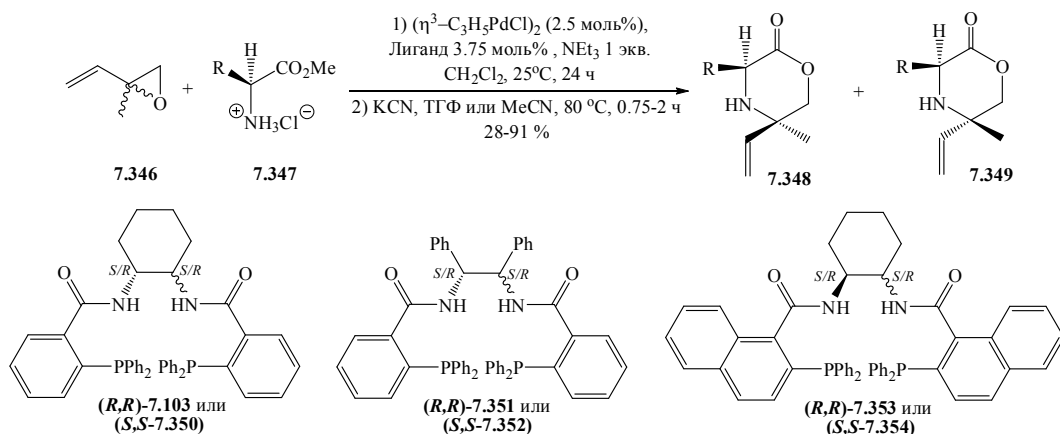
Показано, что при бромировании аминоксильных эфиров α,β -ненасыщенных карбоновых кислот (АЭЭНК) в хлороформе или тетрахлорметане проходит гетероциклизация с одновременным элиминированием галогеноводорода. Исследование взаимодействия АЭЭНК с галогенидами ртути в метаноле с последующей обработкой ацетоном показало образование продуктов галогеномеркурирования (7.343, R = H, Et; Hal = Br, I) [378].



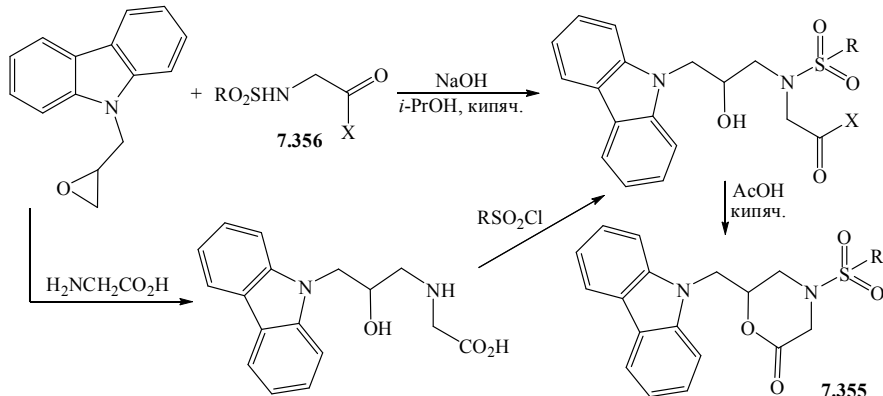
Реакции между эпоксидами и аминокислотами, приводящие к морфолин-2-онам, изучены чрезвычайно мало [2]. Авторами [379] проведена реакция фенилглицидилового эфира с гидрохлоридом метилового эфира *L*-лейцина. При проведении реакции в воде при температуре 105–110 °C в течение 14 ч из реакционной среды, отделив маслянистый слой и обработав его эфиром, получили гидрохлорид 3-изобутил-6-фенилоксиметил-морфолин-2-она (7.344), после выпаривания водного слоя выделили гидрохлорид метилового эфира *N*-(2'-гидрокси-3'-феноксипропил) лейцина (7.345).



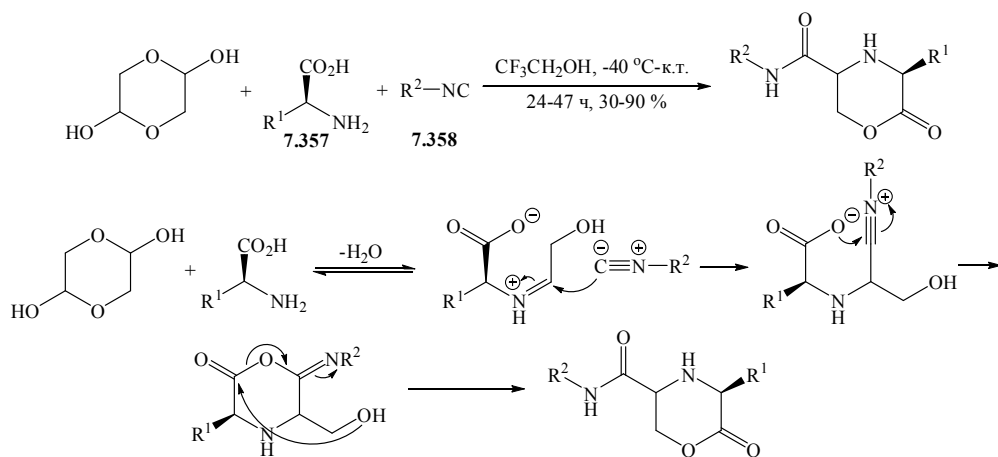
Морфолин-2-оны синтезированы взаимодействием монооксида изопрена (7.346) с метиловыми эфирами α -аминокислот (7.347). Показано, что выход продуктов (7.348, 7.349, R = H, Me, CH₂OH, 3-индолилметил) и соотношение диастереоизомерных форм существенно зависит от природы радикала R и используемых хиральных лигандов (7.103, 7.350–7.354) [380].



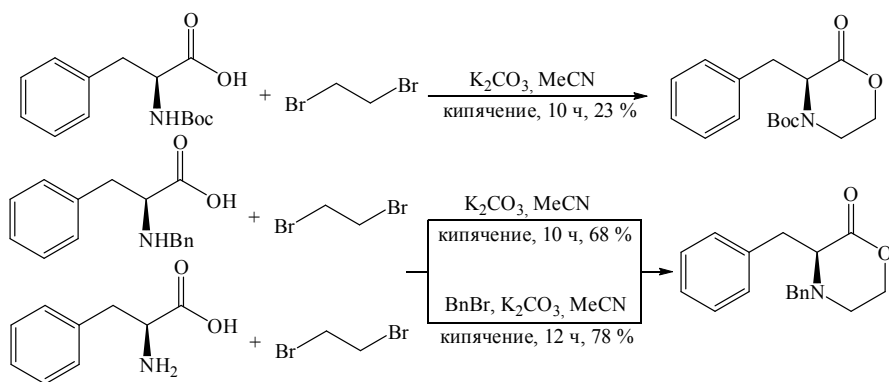
Синтез 6-карбазол-9-илметил-4-арилсульфонилморфолин-2-онов (**7.355**, R = Me, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-O₂NC₆H₄, 5-Cl-2-MeOC₆H₃) на основе 9-оксиранилметил-9*H*-карбазола, глицина и его производных (**7.356**, X = OH, NH₂, NR'₂) изучен в [381].



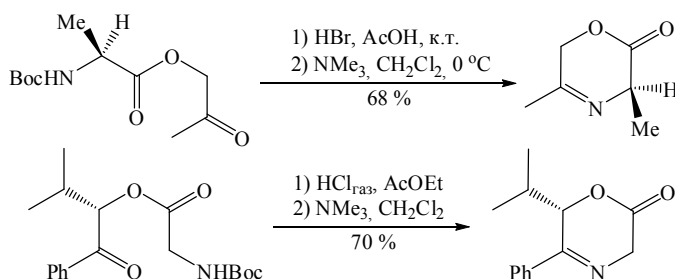
Мощным стартовым материалом для синтеза морфолин-2-онов, наряду с виц-аминоспиртами и их производными, представляются α-аминокислоты и их эфиры. Удачные примеры синтезов подтверждены множеством публикаций [5; 6; 344; 348; 360; 382–385]. Так, в [383; 384] авторы используют трехкомпонентную реакцию Уги между димером гликоальдегида, α-аминокислотой (**7.357**, R = Me, *i*-Pr, Bn, *s*-Bu, CH₂CH₂SCH₃) и изоцианидом (**7.358**, R = *t*-Bu, Bn, цикло-C₆H₁₁, EtO₂CCH₂, TosCH₂).



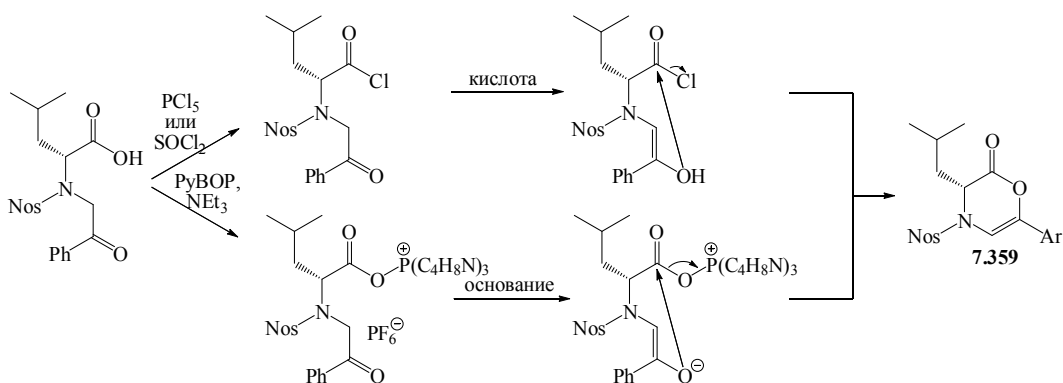
Очень простая и удобная методика предложена в [348].



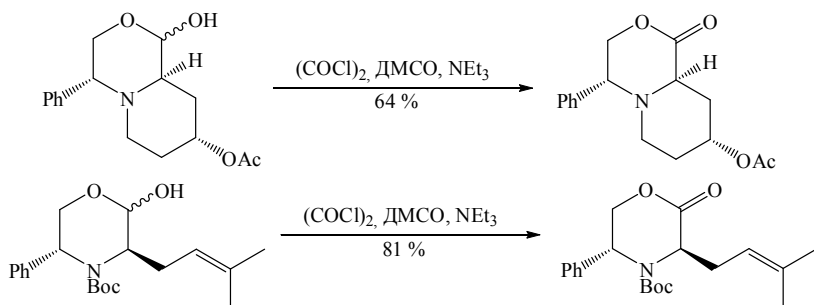
В работах [5; 6; 344; 360] показано использование N-Вос-защищенных эфиров α -аминокислот в синтезе 3,6-дигидро-2H-морфолин-2-онов (иминолактонов).



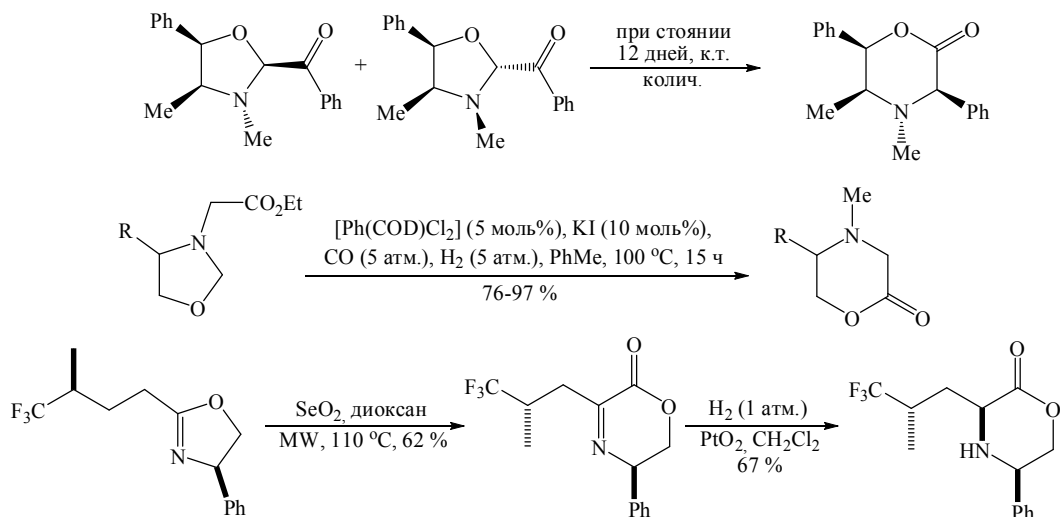
N-Nos-Защищенные 3,4-дигидро[1,4]оксазин-2-оны (**7.359**) синтезированы по методике [385].



В ряде работ Агами и сотр. морфолин-2-оны синтезированы окислением соответствующих 2-гидроксиморфолинов оксалилхлоридом в ДМСО [147–150].

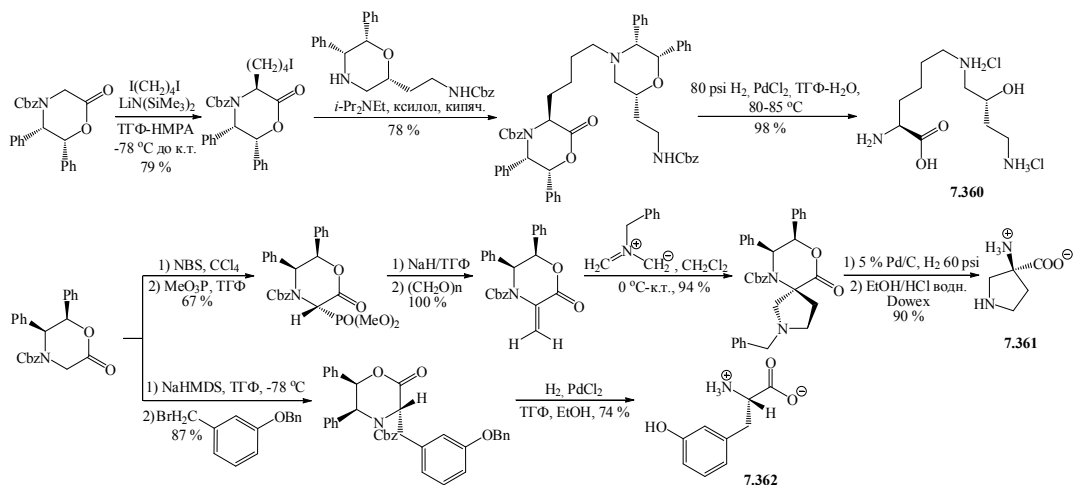


Интересно отметить, что морфолоны могут быть синтезированы из других оксазгетероциклических систем, в частности, 1,3-оксазолидинов и 1,3-оксазолинов, как показано в работах [347; 386–389].

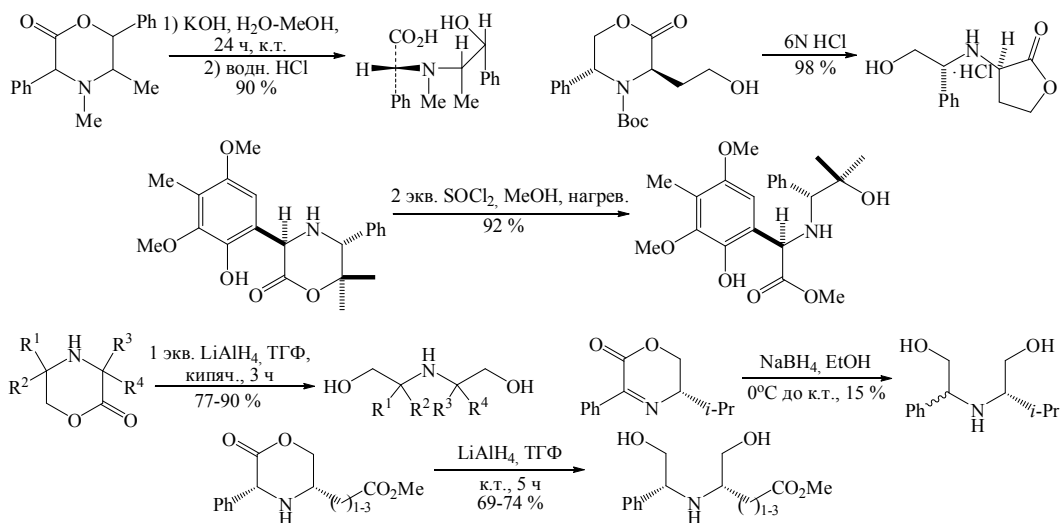


Многие методы синтеза 3,4-дигидро-1,4-бензоксазин-2-онов аналогичны использованным при получении морфолин-2-онов. Исходными веществами в таких синтезах являются *o*-аминофенолы и их производные [235; 310; 350–354; 365; 390–392].

Специальные работы, посвященные детальному и обширному изучению реакционной способности морфолин-2-онов, отсутствуют. Большое количество работ посвящено асимметрическому синтезу природных и неприродных α -аминокислот и их производных восстановлением оптически активных морфолин-2-онов. Так получают производные глицина [339–341; 343; 346; 358; 393–397], лизина [398; 399], лейцина [343; 340; 344; 388; 397], аланина [339; 340], фенилаланина [339; 340; 397; 400], валина [339; 340; 388; 397], серина [397], пролина [401; 402], α,γ -диаминобутановой кислоты [403], α -замещенные и α,γ -дизамещенные глутамовые кислоты [404], β -карбоксиаспартамовую кислоты [405], (+)-негамицин [317], (+)-гипузин [326], *S*-(-)-кукурбитин [406], (*S*)-*мета*-тирозин [345], 1-амино-2-(гидроксиметил)циклобутанкарбоновые кислоты [407], 1-аминоциклопропан-1-карбоновые кислоты [408], *D*-(-)- α -фенилсаркозин [373], (-)-*алло*-коронамовую и (-)-*алло*-норкоронамовую кислоты [5; 344], (-)-(1*R*,2*R*,4*S*)-2-аминобицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновую и (-)-(1*R*,2*R*,4*S*)-2-аминобицикло[2.2.2]октан-2-карбоновую кислоты [5; 344], производные пипеколиновой кислоты [148]. Для наглядности методологии можно привести синтез аминокислот (+)-гипузина, в виде дигидрохлорида (**7.360**) [326], *S*-(-)-кукурбитина (**7.361**) [406] и (*S*)-*мета*-тирозина (**7.362**) [345] исходя из доступных в продаже оптически активных (5*R*,6*S*)- и (5*S*,6*R*)-4-(бензилоксикарбонил)-5,6-дифенил-2,3,5,6-тетрагидро-4*H*-1,4-оксазин-2-онов.



Известны работы, посвященные исследованию методов синтеза оптически активных β -аминоспиртов гидролизом в щелочной [113; 358; 373] и кислой [147; 341; 342; 357; 401] средах, а также восстановлением [6; 113; 347; 392; 409] морфолин-2-онов.



Среди основных направлений реакционной способности 1,4-оксазин-2-онов (морфолин-2-онов) и их аналогов – 3,6-дигидро-2*H*-1,4-оксазин-2-онов и 5,6-дигидро-2*H*-1,4-оксазин-2-онов можно выделить следующие:

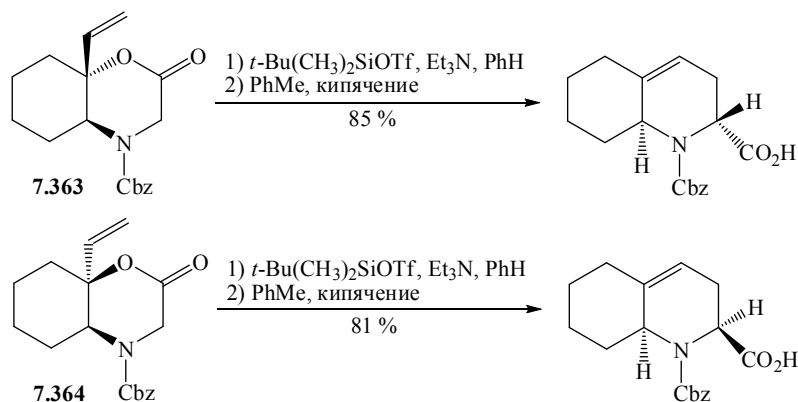
- реакции по карбонильной группе: с реактивами Гриньяра [173], превращение $C=O$ в $C=S$ действием реагента Лоуссона (кипячение в толуоле) [323; 390], превращение $C=O$ в $C-SPh$ (получение тиацеталей) действием дифенилдисульфида [323], восстановление $C=O$ до $C-OH$ с помощью диизобутилалюминийгидрида (DIBAL-H) в $TT\Phi$ [316], реакция Виттига [317; 326];

- реакции по аминному атому азота: N-алкилирование [316; 347; 397], N-ацилирование [339; 340], получение N-оксидов окислением *m*-хлорпероксибензойной кислотой [323; 410], реакции с альдегидами [5; 401; 402];

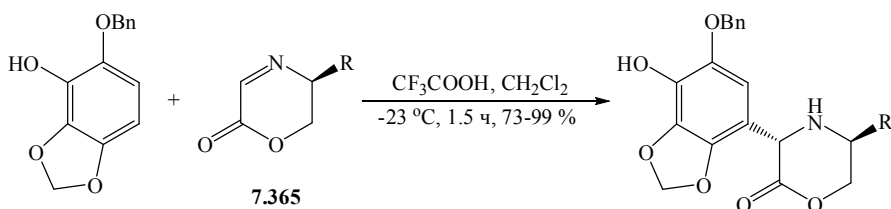
- снятие защитных групп с атома азота морфолин-2-она классическими методами: бензильной группы восстановлением водородом на палладиевом катализаторе [6; 392] и *трет*-бутоксикарбонильной группы действием трифторуксусной кислоты [401];

- реакции по СН-кислотному центру в 3-м положении N-защищенных морфолин-2-онов: бромирование N-бромсукцинимидом [339; 340; 385; 393–396], алкилирование [341; 346; 369; 396–398; 403; 411];
- дегидрирование морфолин-2-онов до 5,6-дигидро-2*H*-1,4-оксазин-2-онов под действием тетраацетата свинца в ацетонитриле [342; 357] и действием N-бромсукцинимидом с последующим отщеплением бромистого водорода триэтиламином [358];
- присоединение к связи C=N 5,6-дигидро-2*H*-1,4-оксазин-2-онов замещенных фенолов, анилинов, аренов и индолов с получением 3-арилморфолин-2-онов (разновидность реакции Манниха) [342; 357; 358; 412];
- восстановление в 3,6-дигидро-2*H*-1,4-оксазин-2-онах связи C=N в C–N водородом на платиновом катализаторе [5; 6; 344], аналогичная реакция для 5,6-дигидро-2*H*-1,4-оксазин-2-онов описана в [347; 388; 409].

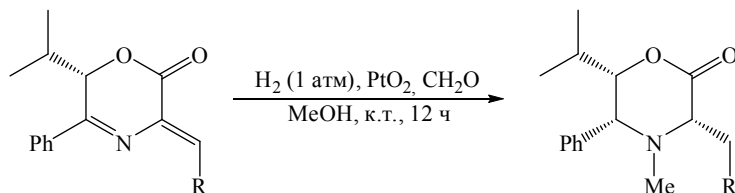
Некоторые реакции требуют более детального рассмотрения. К таким можно отнести реакции превращения морфолинонового цикла соединений (**7.363**, **7.364**) в дигидропиперидиновый [356].



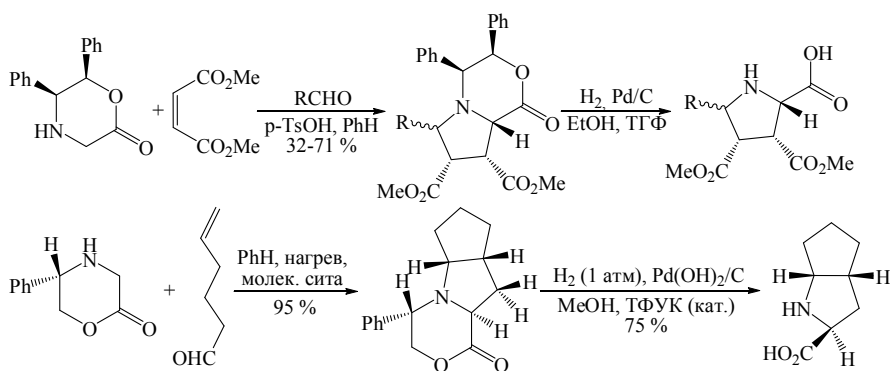
В [342; 357; 358] показано присоединение фенолов к 5-замещенным дигидроморфолин-2-онам (**7.365**, $\text{R} = i\text{-Pr}$, $s\text{-Bu}$, Bn).



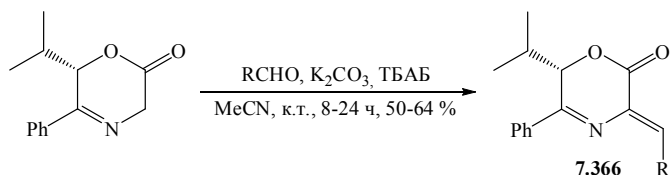
Восстановление связи C=N в 3,6-дигидро-2*H*-1,4-оксазин-2-онах в присутствии формальдегида сопровождается N-алкилированием [5; 344].



Авторы работ [401; 402] в реакциях асимметрического [1,3]-диполярного циклоприсоединения с использованием алифатических и ароматических альдегидов получают производные пролина.

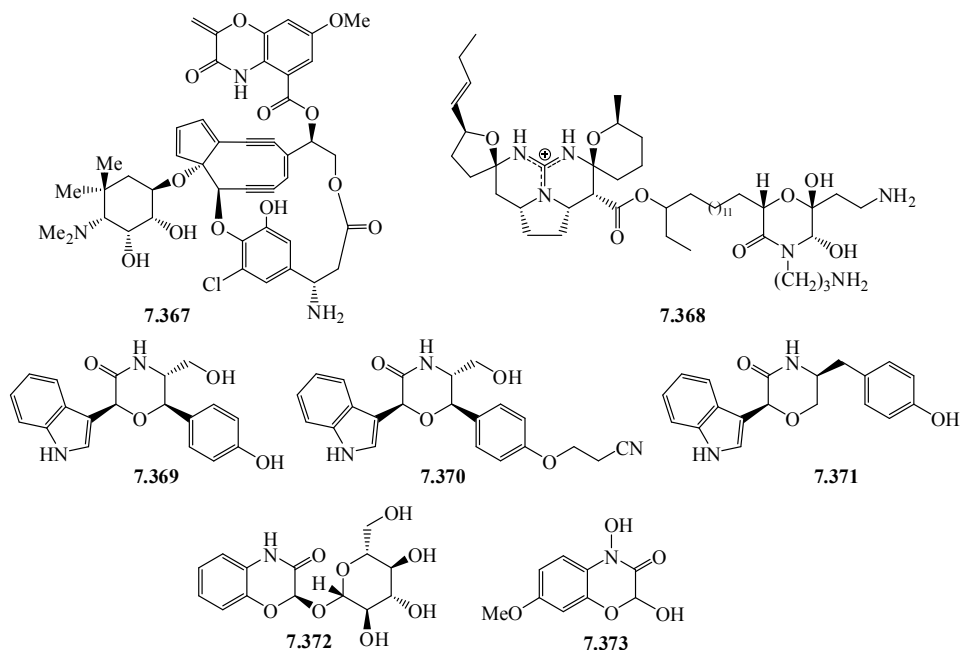


В реакциях алифатических и ароматических альдегидов с 3,6-дигидро-2H-1,4-оксазин-2-онами получают производные (7.366), нашедшие применение в синтезе каркасных аминокислот [344].

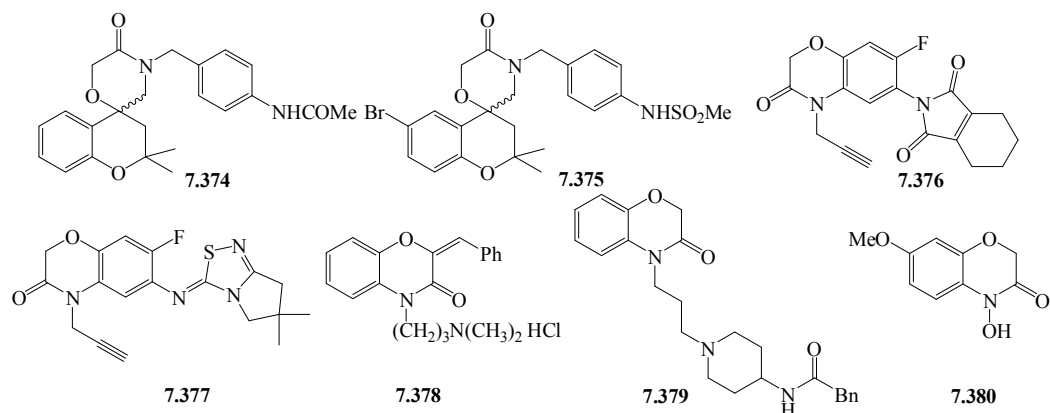


7.5. МОРФОЛИН-3-ОНЫ. МЕТОДЫ СИНТЕЗА И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ

В отличие от морфолин-2-онов, морфолин-3-оны имеют ощутимо большее применение в качестве фармпрепаратов. Среди природных производных 3-морфононов известны: выделенный из *Streptomyces globisporus* антибиотик C-1027 (7.367) [7; 8; 413–416], алкалоид монанхоцидин (7.368), полученный из морских губок *Monanchora pulchra* [417], соединения (7.369–7.371), выделенные из пищеварительных желез ядовитых мидий *Mytilus galloprovincialis* [418], выделенный из корней *Coix lachryma-jobi* противовоспалительный препарат блефарин (7.372) [8; 419; 420], регулятор роста растений DIMBOA (7.373) из сахарной кукурузы *Zea mays* L. [421].

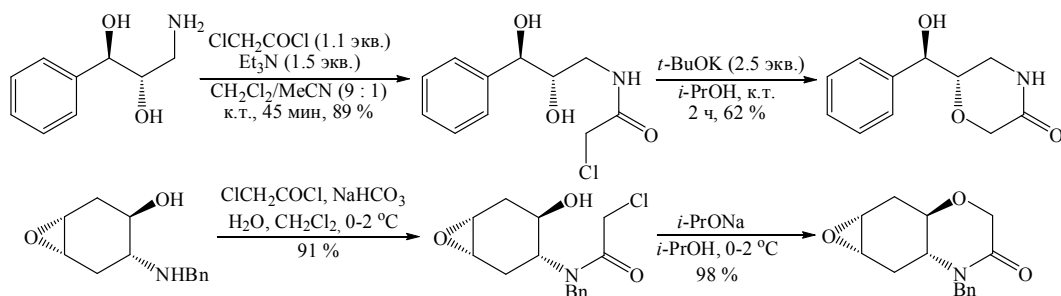


Среди биологически активных соединений этого ряда известны антидепрессанты [422], антисекреторные препараты (ингибиторы протонного насоса) [423], антиишемические средства (7.374, 7.375) [424]. Однако наибольшее значение имеют 2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-оны [8; 9; 425]: гербициды флумиоксазин (7.376) и тидиазимин (7.377) [219], антагонист допаминовых рецепторов (угнетение ЦНС) (7.378) [219], агонист мускариновых M₁ рецепторов (7.379, Lu AE51090) [426; 427], антимикробный препарат НМВОА (7.380) [428], инотропные агенты [429, 430], антиагреганты [431], мутагены [425; 428], антиконвульсанты [432], антидепрессанты [9, 433], фунгициды [434], антибактериальные агенты, антидиабетические и антиаритмические средства [9], ингибиторы тирозин киназ [435], селективные агонисты β₂-адренорецепторов [436–438].

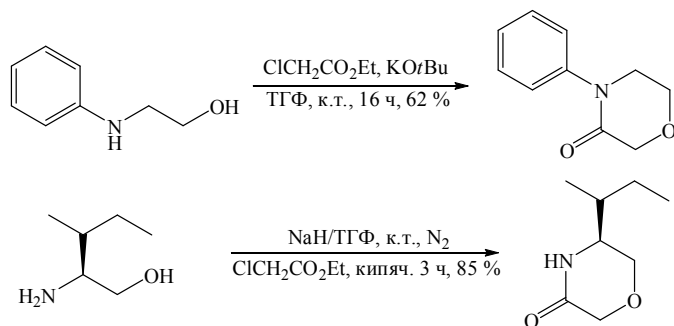


Основным источником морфолин-3-онов являются аминоспирты и их производные, при этом в качестве конденсирующих агентов наиболее часто используют хлороацетилхлорид [17; 84; 118; 119; 186; 188; 189; 206; 207; 313–315; 332; 439–441], а также этиловый эфир хлоруксусной кислоты [442–446], метиловый эфир 2-гидроксипропановой кислоты [22], дивинилфумарат [361], 2,2-дигидроксиуксусную кислоту [22; 324], 5-фенилфуран-2,3-дион [447].

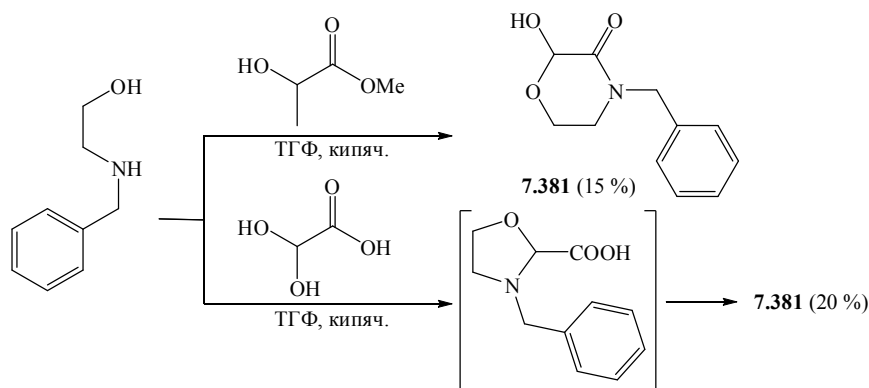
Использование хлорангида хлоруксусной кислоты основано на ацилировании аминогруппы аминоспирта и дальнейшей циклизации промежуточного продукта при обработке основанием (водн. КОН, MeONa/MeOH, *i*-PrONa/*i*-PrOH, *t*-BuOK/*t*-BuOH, NaH/ТГФ) [119; 440].



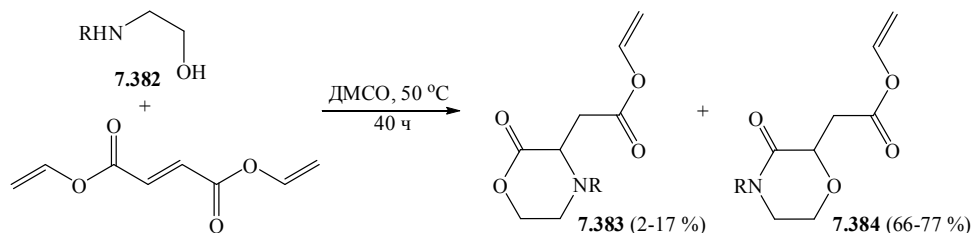
Во многом похоже использование этилового эфира хлоруксусной кислоты [443; 444].



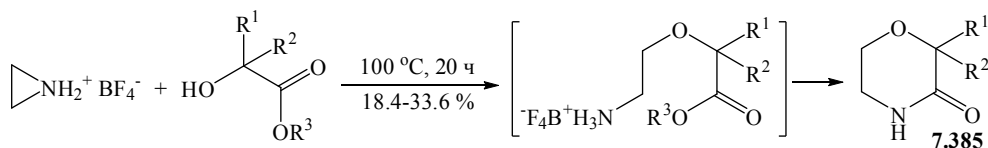
Применение моногидрата глиоксиловой кислоты и метилового эфира 2-гидроксипропановой кислоты приводит к 2-гидроксиморфолин-3-ону (**7.381**) с низкими выходами [22; 324].



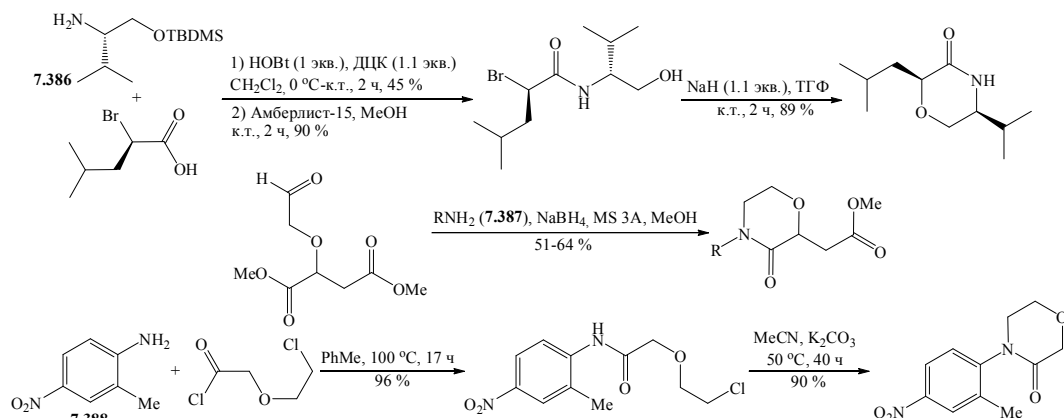
Показано, что реакция N-замещенных аминоктанолов (**7.382**, R = *i*-Pr, *t*-Bu, *cyclo*-C₆H₁₁, Bn, 4-MeOC₆H₄CH₂, 4-Me₂NC₆H₄CH₂) с дивинилфумаратом протекает с образованием двух региоизомеров (**7.383**, **7.384**), соотношение которых сильно зависит от природы применяемого растворителя [361]. Наиболее высокие выходы морфолин-3-онов (**7.384**) наблюдали при использовании ДМСО.



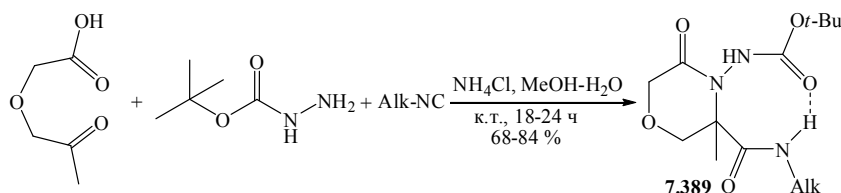
Синтез морфолин-3-онов на основе 2,3- и 3,5-морфолиндионов, взаимодействием с реактивами Гриньяра [448–453] или илидами фосфора по реакции Виттига [450] (селективно реагирует лактонная карбонильная группа) приведен ниже при описании реакционной способности морфолиндионов. Возможности синтеза морфолин-3-онов из аминов отражены в [443; 454–457]. Так, нагреванием эквимольных количеств эфиров α -гидроксикарбоновых кислот с тетрафторборатом азиридина при 100 °C на протяжении 20 ч получают целевые продукты (**7.385**, R¹ = H, Me, Ph; R² = H, Me; R³ = Me, Et, Bu) с выходами 18.4–33.6 % [454].



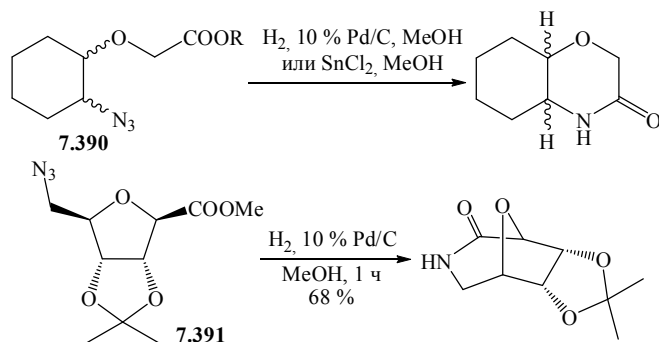
Авторами [443; 455–457] разработаны методики синтеза на основе первичных аминов (**7.386**; **7.387**, R = *i*-Bu, CH₂CH₂Ph, Bn; **7.388**).



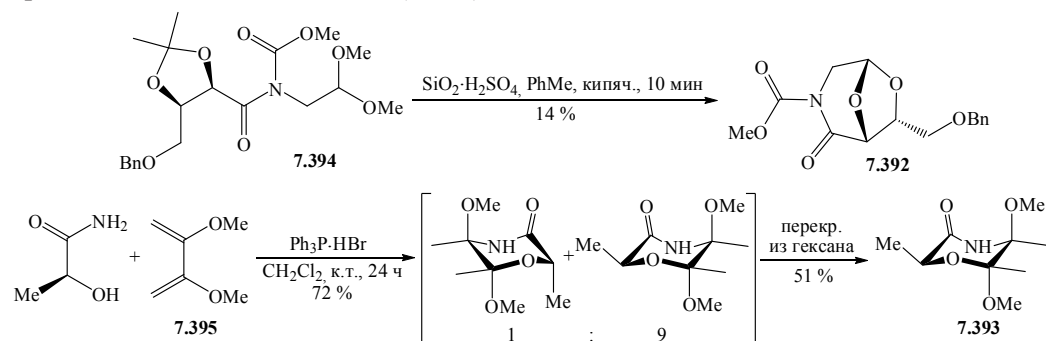
В работе [458] приведен синтез N-аминолактамов (**7.389**) с использованием трехкомпонентной реакции Уги при участии *трет*-бутилгидразинкарбоксилата.



Методики восстановительной циклизации азидов (**7.390**, R = Me, Et; **7.391**) описаны в [439; 459].

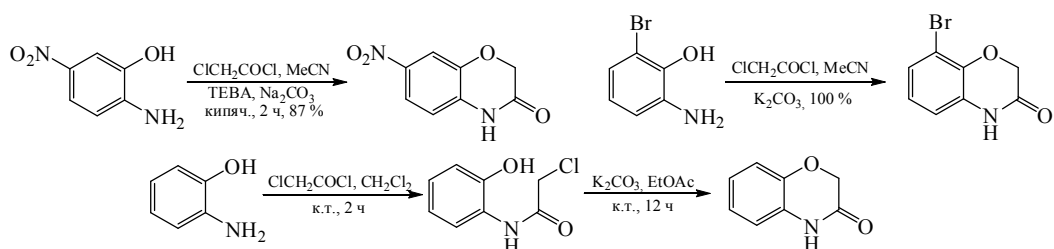


С разными выходами морфолоны (**7.392**, **7.393**) образуются в результате внутримолекулярной циклизации амида (**7.394**) [295] и конденсации амида 2-гидроксипропановой кислоты с диеном (**7.395**) [460].

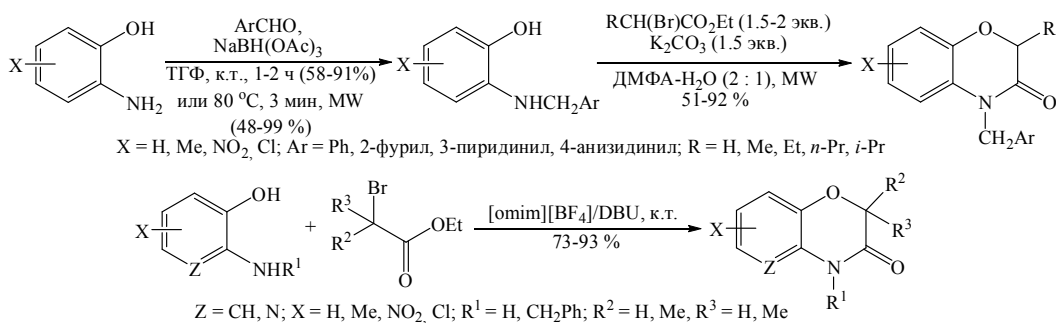


Все основные методы синтеза 2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-онов и их *N*- и *C*-замещенных аналогов хорошо отражены в обзорах [8; 9; 461], охватывающих литературу до 2005 года. В качестве исходных веществ наиболее часто используют *o*-аминофенолы и *o*-нитрофенолы, при этом в роли циклизующих реагентов выступают хлор(бром)ангидриды α -хлор(бром)уксусной кислоты, хлорангидрид дихлоруксусной кислоты, этиловый эфир α -бромуксусной кислоты и высших кислот, метиловый эфир α -бром- α -метоксиуксусной кислоты, диэтиловый эфир 2-броммалоновой кислоты, диметиловый эфир 2-бром-2-метилмалоновой кислоты, α -бром- γ -бутиролактон, 2-гидрокси- γ -бутиролактон, изопропил- α -бром-*O*-метоксиметилгликолат. В настоящем параграфе мы уделили внимание литературе последних пяти – шести лет.

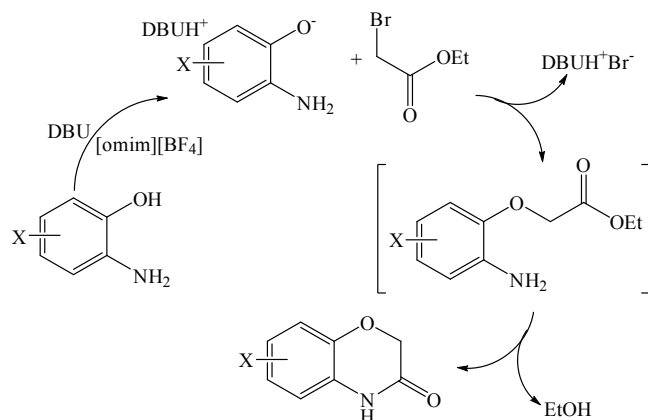
Использование хлороацетилхлорида в циклизации *o*-аминофенолов отражено в [248; 429; 430; 432; 434]. Так, в работах [429; 430; 432] 2-амино-5-нитрофенол превращен в соответствующий оксазинон. Гетероциклизация 2-амино-6-бромфенола протекает с количественным выходом в присутствии поташа [248]. Реакцию можно проводить и в две стадии с промежуточным выделением *N*-ацильного производного [434].



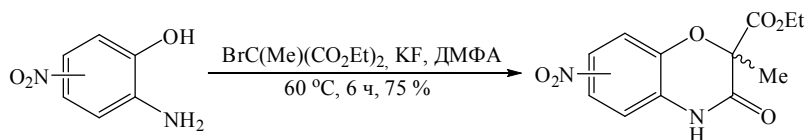
Участие этиловых эфиров α -бромуксусной и высших (до C_3) кислот отражено в [462; 463].



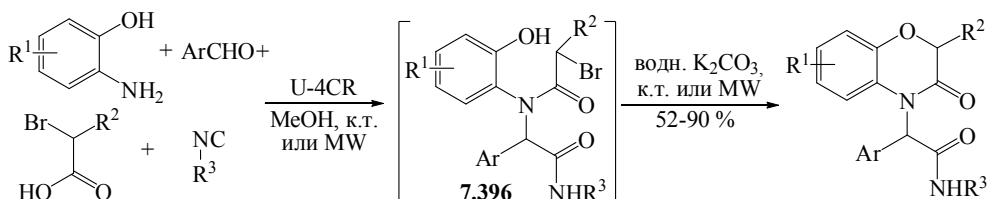
Предполагаемый механизм последней реакции приведен в [463].



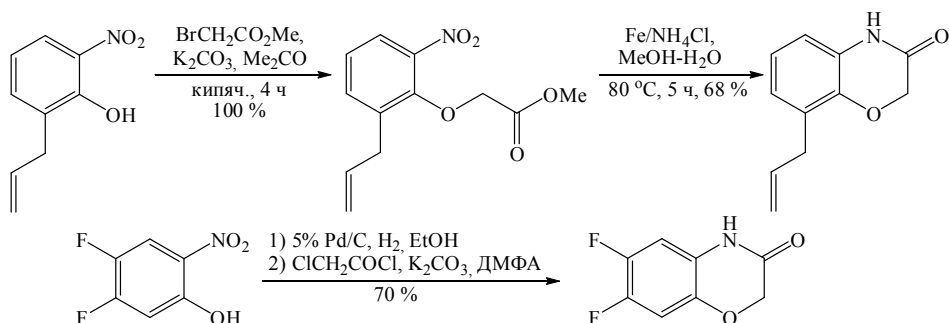
Диэтиловый эфир 2-бром-2-метилмалоновой кислоты используют при получении феноксазин-3-онов с возможностью их дальнейшей функционализации по сложноэфирной группе [431].



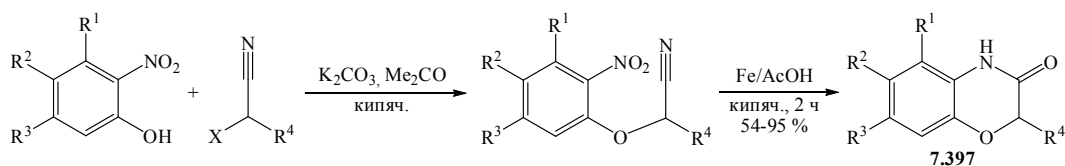
Интересным и современным способом синтеза обсуждаемых гетероциклов является *one-pot* четырехкомпонентная реакция Уги (U-4CR) с последующим внутримолекулярным О-алкилированием промежуточного продукта (**7.396**, Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄, 2-фурил, 2-FC₆H₄, 2-BrC₆H₄; R¹ = H, Cl, Me; R² = H, Me; R³ = Cy, Bn) [464]. Новейшей (2011 г.) методикой синтеза является тандемный процесс U-4CR (*o*-аминофенол, альдегид, изоцианат, α -гидроксикарбоновая кислота) с последующей циклизацией соответствующего N-ацильного производного типа (**7.396**) по реакции Мицунобу с использованием DEAD/PPh₃ в дихлорметане при 0 °C [465].



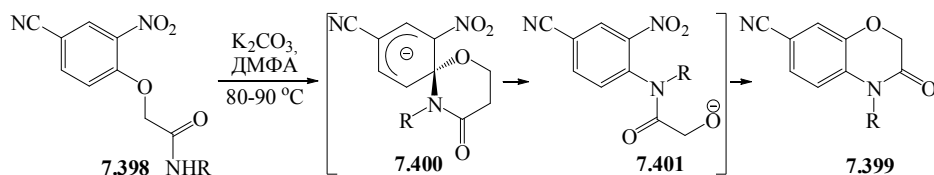
Использование в качестве базовых веществ *o*-нитрофенолов основано на двухстадийном процессе: О-алкилирование метиловым эфиром бромуксусной кислоты (или диэтиловым эфиром 2-броммалоновой кислоты) и последующее восстановление нитрогруппы с одновременной циклизацией по атому азота [433; 466–468] или восстановление *o*-нитрофенола с последующей циклизацией с использованием хлороацетилхлорида [427]. Например:



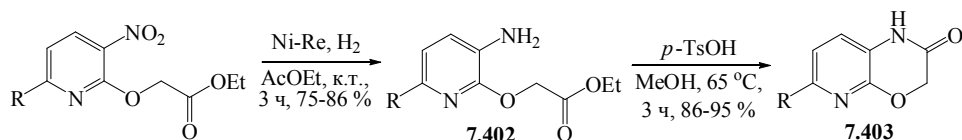
Новая методика синтеза феноксазин-3-онов предложена в 2011 году. Соединения (**7.397**, X = Cl, Br; R¹ = H, Me; R² = H, Me, Cl, F, OMe, CO₂Et; R³ = H, Me, F, OMe, CO₂Me; R⁴ = H, Me, Ph, C₃H₇, C₂H₅, C₂H₄Cl) получены с использованием нитрилов α -галогенсодержащих кислот [469].



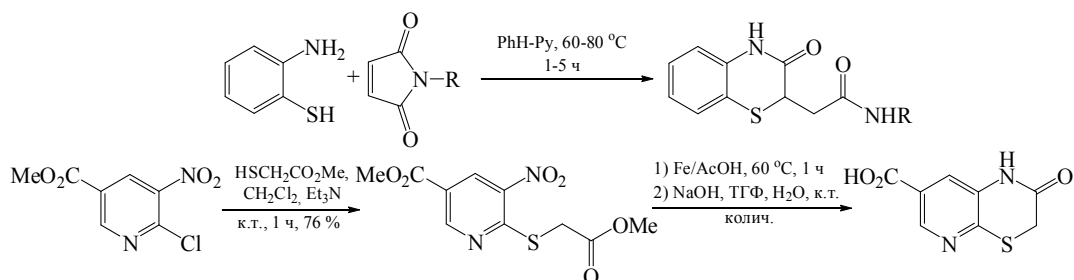
Авторами [470] в качестве исходных субстратов использованы амиды (**7.398**, R = Alk, Ar), имеющие нитрогруппу в *o*-положении к линейному амидсодержащему фрагменту, и дополнительный активирующий электроноакцепторный заместитель CN. С использованием ^1H - ^1H NOESY-спектроскопии установлено, что превращение амидов (**7.398**) в гетероциклические продукты (**7.399**) идет с перегруппировкой Смайлса, протекающей через стадии образования интермедиатов (**7.400**, **7.401**).



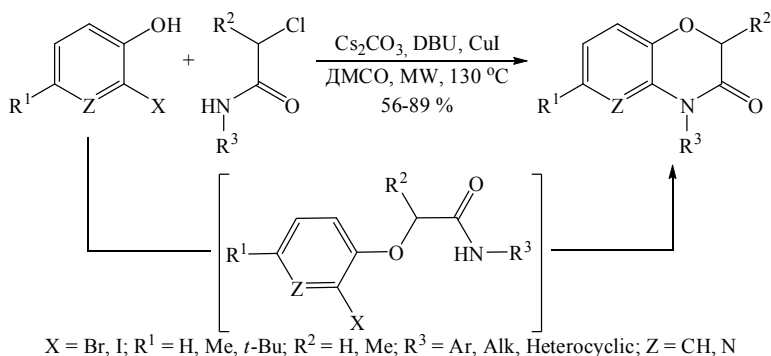
Показано, что аминоэфир (**7.402**, R = 4-MeC₆H₄, *i*-Bu) при кипячении в метаноле претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образованием пиридо[2,3-*b*] [1,4]оксазинов (**7.403**) [276].

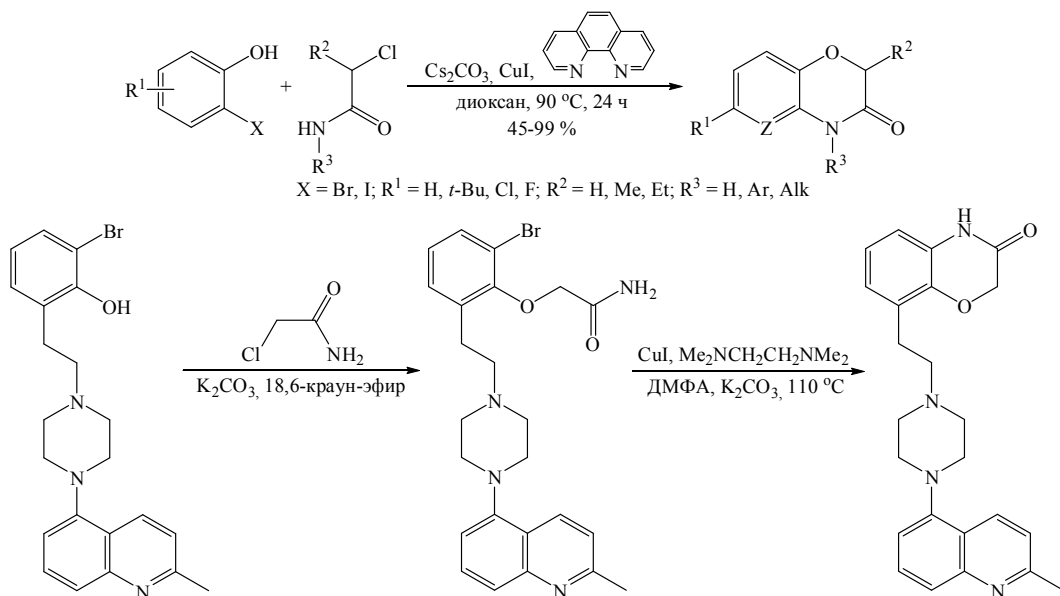


Серосодержащие аналоги 2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-онов могут быть получены взаимодействием 2-меркаптоанилина с *N*-арилмалеинамидами [471], а также из *o*-хлорнитробензолов(пиридинов) [467; 472].

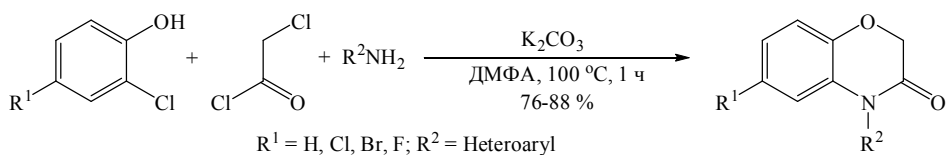


Авторы ряда работ для синтеза целевых оксазинонов использовали реакцию *o*-галогенфенолов с 2-хлорацетамидами [468; 473; 474].





Индийскими учеными разработана трехкомпонентная *one-pot* реакция синтеза [475].



Среди основных направлений реакционной способности 1,4-оксазин-3-онов (морфолин-3-онов) и их аналогов 2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-онов можно выделить следующие:

- Реакции по карбонильной группе: восстановление 1,4-оксазин-3-онов до морфолинов с помощью алюмогидрида лития в ТГФ или диэтиловом эфире [84; 118; 206; 207; 311–314], гидрида бора в ТГФ [311; 315], бис(2-метоксиэтокси)алюминийгидрида натрия (Red-Al, Vitride) в ТГФ или толуоле [17; 119; 186; 188; 189], диизобутилалюминийгидрида (DIBAL-H) в ТГФ [248]. Реакция Виттига [319; 476], взаимодействие с реактивами Гриньяра [324];

- восстановление 1,4-оксазин-3-онов до соответствующих амидов α -гидроксикислот с помощью натрия в жидком аммиаке [450–453] или боргидрида натрия в этаноле [417];

- реакции по амидному атому азота: N-алкилирование [432–434; 444; 466; 469], N-ацилирование [248; 252; 441], участие в реакции нуклеофильного замещения галогена в арилгалогенидах [477; 478];

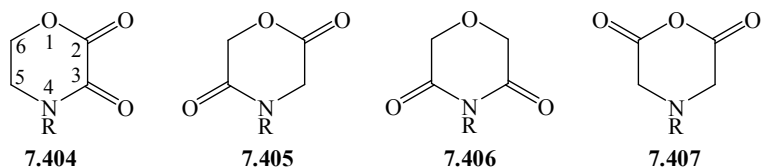
- гидролиз по амидной связи в кислой среде [439; 441; 444; 455; 479];

- реакции по СН-кислотному центру во 2-е положение N-защищенных морфолин-3-онов: C-алкилирование [314; 441; 444; 479] и образование 2-бензильденовых производных в реакциях с ароматическими альдегидами (реакция Кнёвенагеля) [435; 480];

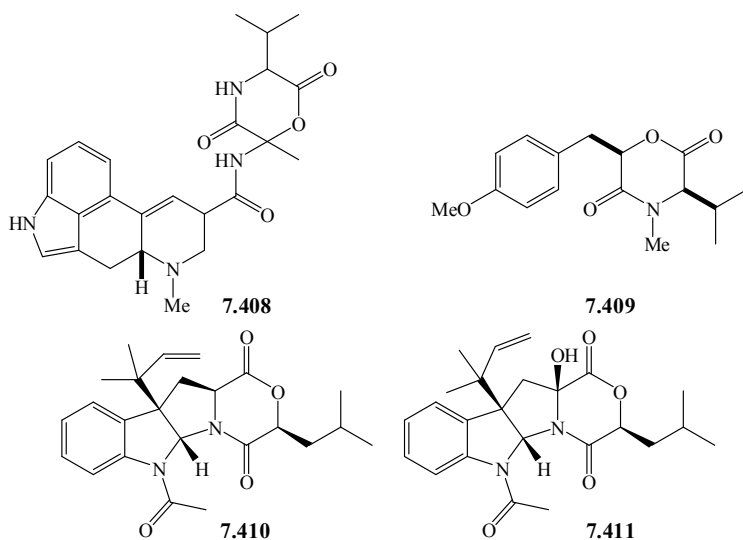
- радикальное бромирование во 2-е положение (Br_2/CCl_4 , свет) [481].

**7.6. МОРФОЛИНДИОНЫ (ДИКЕТОМОРФОЛИНЫ).
МЕТОДЫ СИНТЕЗА, НАХОЖДЕНИЕ В ПРИРОДЕ,
ПРИМЕНЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

Наименее в химической литературе представлен класс морфолинов, содержащих две карбонильные группы (дикетоморфолины). Выделяют 2,3-, 2,5-, 3,5- и 2,6-морфолиндиионы (**7.404–7.407**):

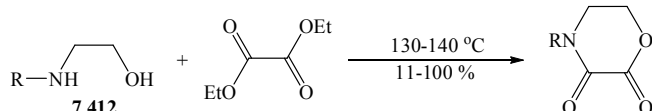


Первым морфолин-2,5-дионом, выделенным из спорыньи (*Claviceps purpurea*) в 1959 г., был эргосекалинин (**7.408**), дальнейшие исследования привели к получению морфолина (**7.409**) из морского моллюска *Bursatella leachii* [482]. В 2006 г. сообщено о выделении из культуры *Eupenicillium javanicum* IFM 54704 двух новых диоксоморфолиновых производных (**7.410**, **7.411**), проявляющих сильную противогрибковую активность, их структуры подробно изучены в работе [483]. Имеются указания на использование морфолин-2,5-дионов в качестве мономеров в реакции полимеризации с раскрытием цикла [484], а их 2,3-аналогов в сополимеризации с акрилонитрилом [485]. В серии работ [486–488] показано, что многие хиральные 1,4-морфолин-2,5-дионы являются высокоактивными ингибиторами α -глюкозидазы с возможностью использования в терапии многих заболеваний.

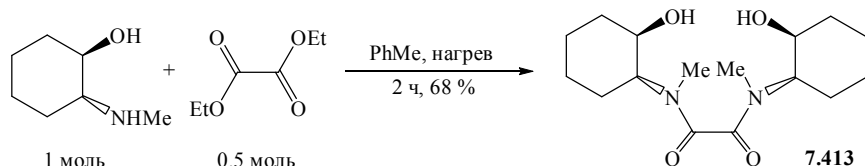


Интерес к хиральным 2,3-морфолиндиионам обусловлен их возможным применением в синтезе энантиомерно чистых оптически активных веществ, например, α -аминокислот [489], (*R*)-гомолимонной кислоты и ее лактона, являющихся ключевыми интермедиатами в биосинтезе *L*-лизина [452]. Наименьшую практическую ценность имеют морфолин-3,5-дионы. Известно, что *N*-алкиламещенные производные имеют сладкий вкус, а *N*-бутильное производное обладает также слабым анестезирующим действием. Однако в последнем отношении применять такие производные не удастся из-за их гигроскопичности и легкого гидролиза до моноамидов [2].

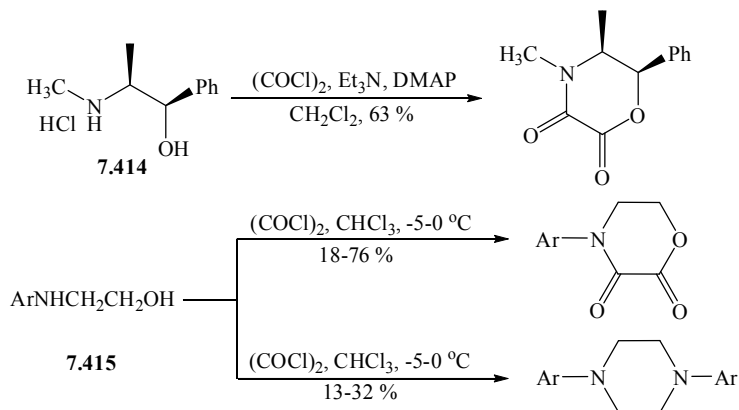
Морфолин-2,3-дионы могут быть получены из β -аминоспиртов: конденсацией со сложными эфирами щавелевой кислоты или ее дихлорангидридом, реакцией с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты с последующим озонолизом промежуточного продукта – 3-метоксикарбонилметиленморфолин-2-она или катализируемым палладием двойным карбонилированием монооксидом углерода в присутствии кислорода. Наиболее распространенным методом синтеза является взаимодействие аминосспиртов с диметил- или диэтилоксалатом. Так, в [485; 490] предложено нагревать 1–10 ч эквимольную смесь соответствующего аминосспирта (7.412, R = H, Alk, Ar) с диэтилоксалатом без растворителя при 130–140 °C, в некоторых случаях кипятили реакционную массу в этаноле или толуоле.



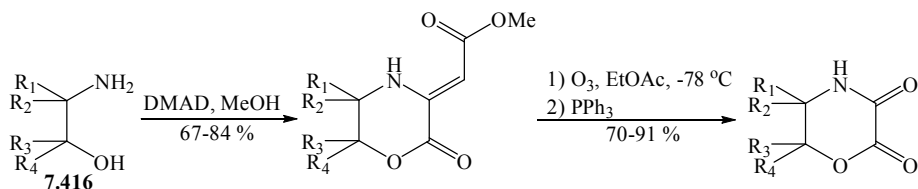
В серии работ [491–493] установлено, что при недостатке диэтилоксалата образуются соединения типа (7.413).



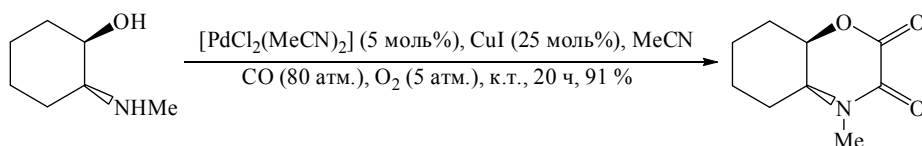
На многих примерах показано успешное использование оксалилхлорида, в частности, в циклизации эфедрина (7.414) [118; 450; 451; 494], и других аминосспиртов (7.415). В некоторых случаях образовывались соответствующие 1,4-диарилпиперазины [495].



Более высокоэффективная методика разработана авторами [364]. На первой стадии аминосспирты (7.416, R₁–R₄ = H, Alk, Ar) вводят в реакцию с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (DMAD), далее озонолиз полученных морфолин-2-онов приводит к целевым морфолин-2,3-дионам.

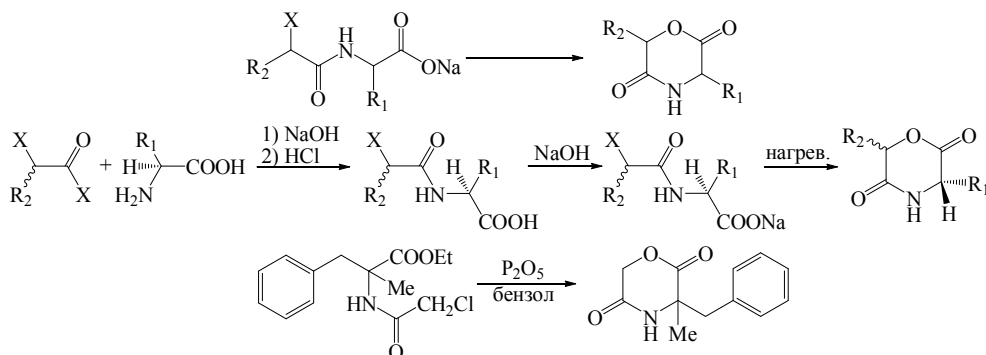


Интересным и современным методом, имеющим выход на промышленное производство морфолин-2,3-дионов, представляется двойное карбонилирование аминоспиртов в присутствии соединений палладия [312; 496], например:

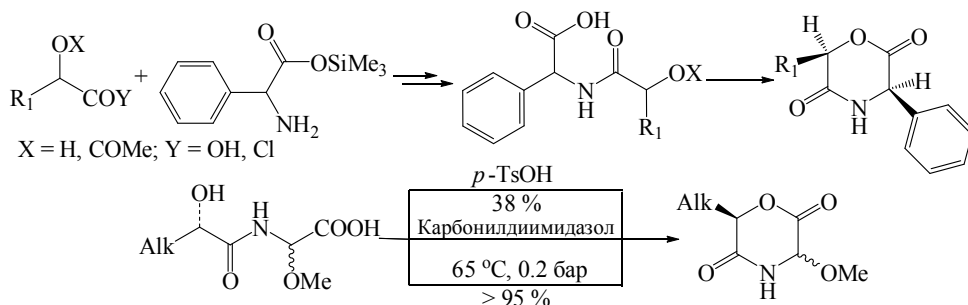


Известны специальные работы, посвященные методам синтеза [6; 497; 498] и биологической активности морфолин-2,5-дионов [499]. Выделены следующие методы:

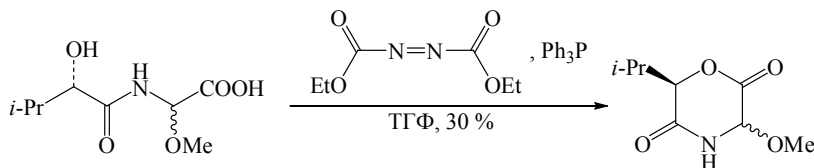
- циклизация N-(α -галогенацил)- α -аминокислот и их производных:



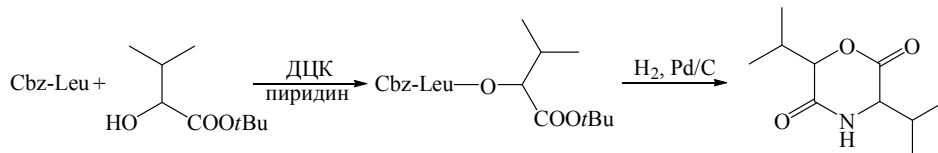
- циклизация N-(α -гидроксиацил)- α -аминокислот:



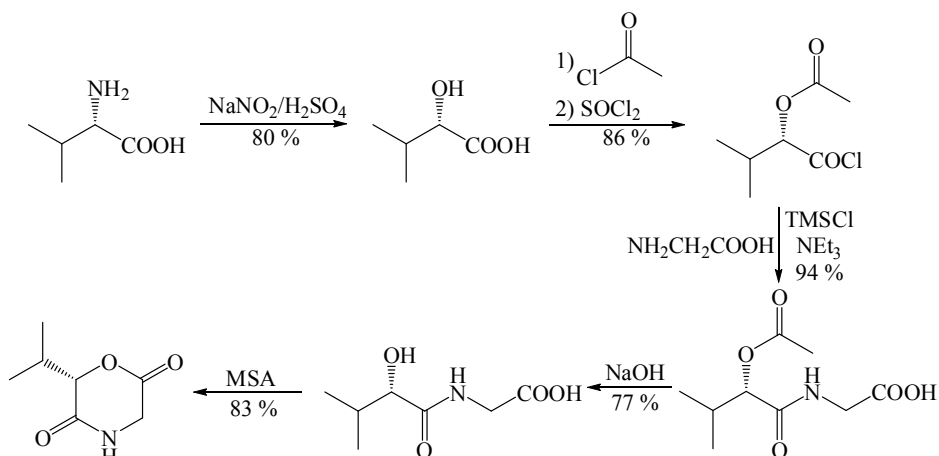
- циклизация N-гидроксиациламинокислот в условиях реакции Мицунобу:



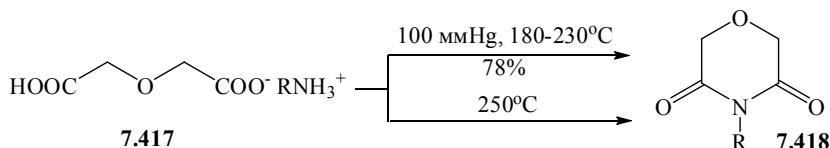
- циклизация (аминолиз) O-аминоацил- α -гидроксикислот:



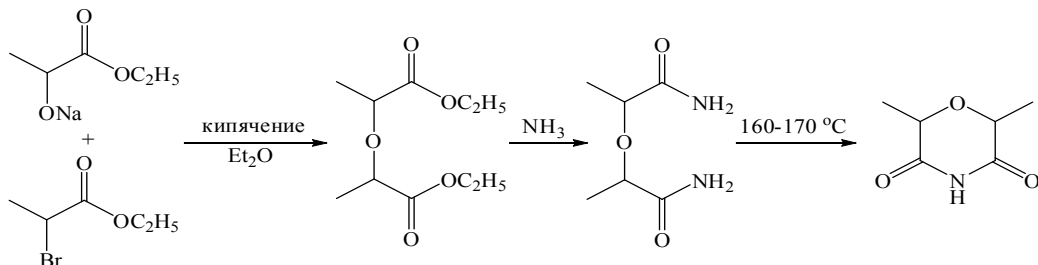
Интересная методика предложена авторами [498] исходя из α -изопропилглицина.



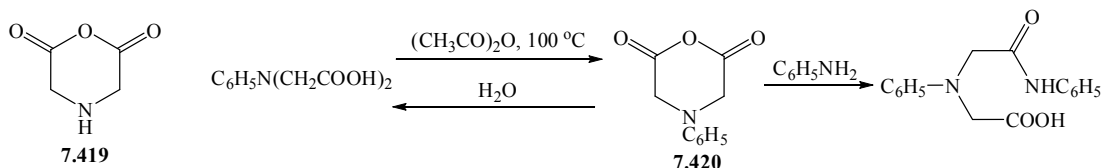
3,5-Дикетоморфолины являются дигликольимидами и представляют собой производные амидов ангидродигликолевой кислоты. Родоначальный член этого ряда известен с 1863 г., он синтезирован нагреванием моноаммониевой соли дигликолевой кислоты до 250 °С. Этот же оксазин (7.417, R = H) получен при нагревании дигликолевой кислоты с хлористым аммонием до прекращения выделения хлористого водорода. При сухой перегонке α, α' -диэтилдигликолевой кислоты может быть выделен 2,6-диэтил-3,5-дикетоморфолин [2]. В работах [500; 501] морфолин-3,5-дион (7.418, R = H) также получен пиролизом соли дикарбоновой кислоты (7.417, R = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).



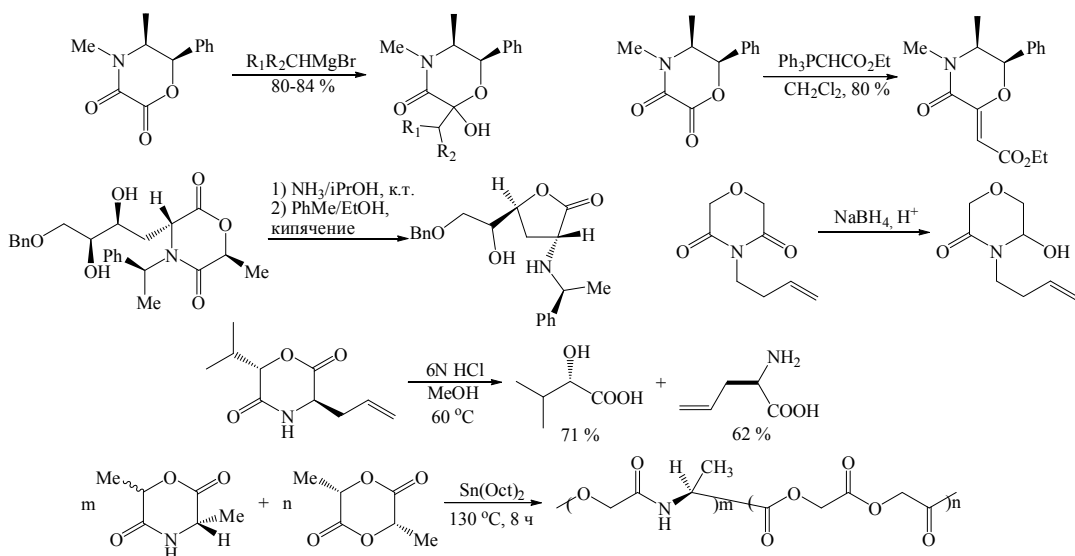
N-Замещенные производные легко образуются при нагревании соответствующих N-замещенных моноамидов с хлористым ацетилем. Исходные моноамиды получают кипячением ангидрида дигликолевой кислоты в хлороформе. Цикл может быть замкнут путем выдерживания моноамида при его температуре плавления. Дигликолевые кислоты, необходимые для получения C-замещенных производных, получают синтезом, например, аналогичным синтезу простых эфиров по Вильямсону, а цикл замыкают нагреванием диамидов [2].



Члены класса морфолин-2,6-дионов являются производными ангидрида диглицина (7.419), о синтезе которого не сообщалось. Единственным известным простым его производным является ангидрид N-фенилдиглицина, или 4-фенил-2,6-дикетоморфолин (7.420), который получен в 1892 г. дегидратацией соответствующей дикислоты с помощью уксусного ангидрида. Нагреванием с водой дикетоморфолин превращен обратно в N-фенилдиглицин, а при обработке анилином – в амид монокислоты [2].

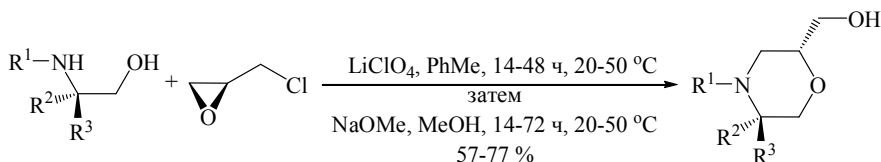


Реакционная способность морфолиндиионов в литературе освещена фрагментарно и явно недостаточно. Известны реакции с реактивами Гриньяра [312; 448; 450–453; 494], реакция Виттига [450], аминотиз [488], восстановление карбонильных групп [22; 118; 500], кислотный гидролиз [498], щелочной гидролиз [118], участие в реакциях полимеризации [497].



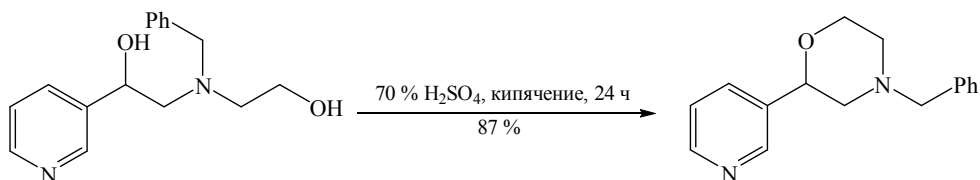
7.7. ИЗБРАННЫЕ МЕТОДИКИ СИНТЕЗА МОРФОЛИНОВ, МОРФОЛОНОВ И МОРФОЛИДИОНОВ

One-pot синтез 2-(гидроксиметил)морфолинов [203]



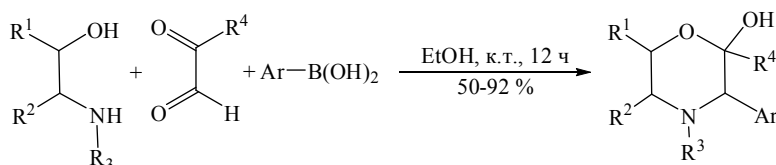
Общая методика. К раствору аминокиспирта (1.00 ммоль, $R^1 = \text{Me, Bn}$; $R^2 = \text{H, Me, } i\text{-Pr, } t\text{-Bu}$; $R^3 = \text{H, Me, Ph}$) в абсолютном толуоле (5 мл) добавляли (*S*)-эпихлоргидрин (120 мг, 1.30 ммоль) и перхлорат лития (138 мг, 1.30 ммоль), перемешивали в течение 14–48 ч при 20 или 50 °C, затем добавляли метанол (1.3 мл) и метилат натрия (135 мг, 2.50 ммоль) и продолжали перемешивание 14–72 ч. Реакционную массу выливали в 30 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали соленой водой (20 мл), высушивали сульфатом магния, растворитель удаляли в вакууме. Продукты очищали хроматографически (силикагель; диэтиловый эфир – гексан (50 : 50) или дихлорметан – метанол, 98 : 2 → 90 : 10).

Циклизация дигидроксиамина в морфолин [116]



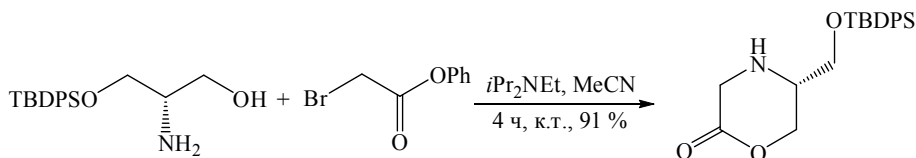
4-Бензил-2-пиридин-3-ил-морфолин. Диол (35 г, 0.128 моль) нагревали в 70 % серной кислоте (350 мл) при температуре 100 °С в течение 24 ч. Реакционную массу подщелачивали добавлением 10 % водного раствора гидроксида натрия, продукт экстрагировали этилацетатом (3 × 400 мл). Объединенные органические слои промывали соленой водой, высушивали сульфатом алюминия, растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали хроматографически (силикагель 60-120; гексан – этилацетат (8 : 2)). Выход 28.5 г (87 %).

Получение 2-гидроксиморфолинов из аминспиртов, арилглиокселей и борных кислот в трехкомпонентной реакции Петасиса [154]



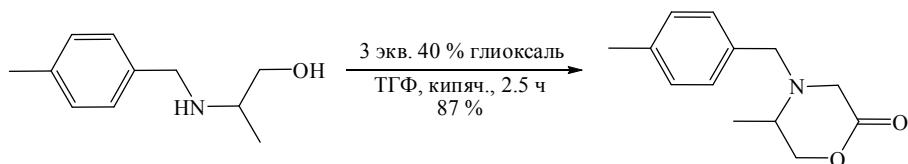
Общая методика. Смесь 1,2-аминспирта (1 ммоль, R¹ = H, Me; R² = H, Ph; R³ = Me, Bn), арилборной кислоты (1 ммоль) и 1,2-дикарбонильного соединения (1 ммоль, R⁴ = H, Me, Ph) в этаноле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре 12 ч. Растворитель удаляли в вакууме, продукты очищали хроматографически (силикагель; этилацетат – гептан).

Синтез аминолактона [357]



К раствору аминспирта (1.5 г, 4.6 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавили ди-изопропилэтиламин (DIPEA, 1.5 г, 2.0 мл, 11.6 ммоль) и фенилбромацетат (1.1 г, 5.0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивали 4 часа и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флеш-хроматографией. Выход аминолактона 1.5 г (91 %), прозрачное масло.

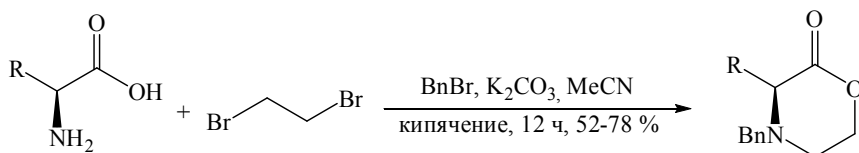
5-Метилморфолин-2-он из 2-[[4-(метилфенил)метил]амино}пропан-1-ола [371]



К раствору аминспирта (0.72 г, 4 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавили водный раствор глиоксаля (40 %, 1.74 г, 3 экв.), реакционную массу кипятили 2.5 ч и затем вылили в воду (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали прокаленным сульфатом натрия, растворитель упаривали.

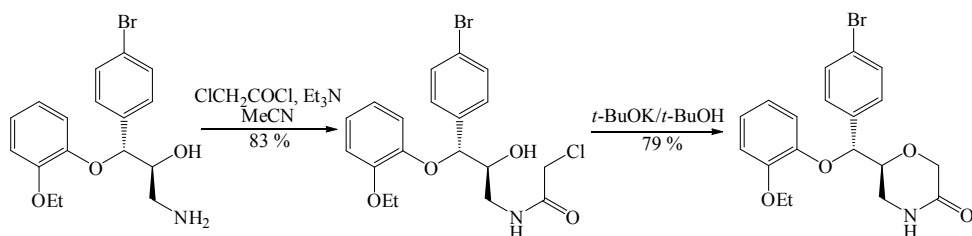
ривали, а остаток подвергали очистке колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир – этилацетат, 7 : 1). Выход 0.76 г (87 %).

3-Замещенные-N-бензилморфолин-2-оны (R = H, Alk, Ar). Общая методика [348]



α -Аминокислоту (1.0 ммоль) перемешивали с K_2CO_3 (3.0 ммоль) в ацетонитриле при 40 °С 15 мин. Затем к реакционной смеси добавили 1,2-дибромэтан (1.1 ммоль) и кипятили 6–8 ч под контролем ТСХ. После окончания реакции в смесь добавили бензилбромид (1.1 ммоль) и K_2CO_3 (1.0 ммоль) и кипятили еще 4 ч. Избыток K_2CO_3 отфильтровывали, остаток концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат-гексан, 1 : 3). Выходы продуктов 52–78 %.

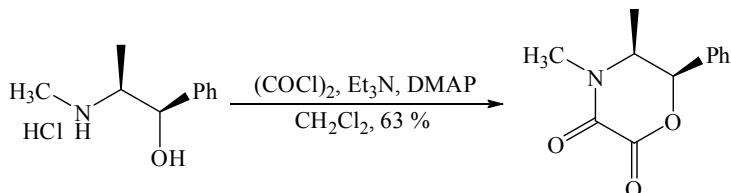
(2*S*,3*R*)-2-[(4-Бромбензил)-(2-этоксифенокси)метил]морфолин-5-он [332].



Стадия 1. Аминоспирт (0.15 г, 0.42 ммоль) растворяли в ацетонитриле (6.5 мл) и охлаждали до -10 °С с использованием бани ацетон – лед. Триэтиламин (0.07 мл, 0.50 ммоль) и хлороацетилхлорид (0.04 мл, 0.46 ммоль) добавили к реакционной массе и перемешивали в течение 1 ч при -10 °С, затем дали смеси нагреться до комнатной температуры и перемешивали еще 18 ч. Реакционную массу концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат – петролейный эфир, 1 : 1). Выход продукта 0.15 г (83 %), бесцветное масло.

Стадия 2. Раствор N-ацильного производного (0.35 г, 0.79 ммоль) в *трет*-бутиловом спирте (4 мл) добавляли по каплям к раствору *трет*-бутилата калия (0.19 г, 2 ммоль) в *трет*-бутиловом спирте (1 мл) при 40 °С. Реакционную массу перемешивали при этой температуре 3 ч. Раствор подкисляли до pH 2–3 добавлением 2М HCl и затем концентрировали в вакууме. Остаток был суспендирован в воде (50 мл) и водный раствор подвергали экстракции этилацетатом (3 × 50 мл), высушивали ($MgSO_4$) и фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат) привела к получению целевого продукта 0.25 г (79 %) в виде бесцветного масла.

5*S*,6*R*-4,5-Диметил-6-фенил-морфолин-2,3-дион [450]



К перемешиваемой суспензии гидрохлорида эфедрина (2 г, 9.9 ммоль) и *n*-диметиламинопиридина (60 мг, 0.49 ммоль) в дихлорметане (200 мл) при 0 °С добавили триэтиламин (5.5 мл, 39.6 ммоль). Смесь перемешивали 10 мин и добавляли

по каплям раствор оксалилхлорида (1.3 мл, 14.9 ммоль) в дихлорметане (100 мл) в течение 4 ч при 0 °С. После прибавления всего количества реакционную массу перемешивали еще 1 ч при 0 °С и добавили лед. После нагревания до комнатной температуры двухфазную смесь разделили. Дихлорметановый слой промывали водой (70 мл), высушивали сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Грязный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир – этилацетат, 1 : 3). Выход 1.42 г (63 %).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ К РАЗДЕЛУ 7

1. Общая органическая химия / Под. ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса Т. 9. Кислородсодержащие, серосодержащие и другие гетероциклы. – М. : Химия, 1985. – 800 с.
2. Гетероциклические соединения / Под ред Р. Эльдерфилда. – М. : Мир, 1960. – Т. 6. – 612 с.
3. Verevkin S. P. Thermochemistry of amines: strain in six-membered rings from experimental standard molar enthalpies of formation of morpholines and piperazines / S. P. Verevkin // J. Chem. Thermod. – 1998. – Vol. 30, № 9. – P. 1069–1079.
4. Dynamic ¹H NMR Spectroscopic Study of the Ring Inversion in N-Sulfonyl Morpholines – Studies on N–S Interactions / A. R. Modarresi-Alam, H. A. Amirazizi, H. Bagheri et al. // J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 74, № 13. – P. 4740–4746.
5. New Oxazinone and Pyrazinone Derivatives as Chiral Reagents for the Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids / T. Abellan, R. Chinchilla, N. Galindo et al. // J. Het. Chem. – 2000. – Vol. 37, № 3. – P. 467–479.
6. A General Synthesis of Enantiopure 1,2-Aminoalcohols via Chiral Morpholinones / F. Segat-Dioury, O. B. Lingibé, B. Graffe et al. // Tetrahedron. – 2000. – Vol. 56, № 2. – P. 233–248.
7. Biological Relevance and Synthesis of C-Substituted Morpholine Derivatives / R. Wijtmans, M. K. S. Vink, H. E. Schoemaker et al. // Synthesis. – 2004. – № 5. – P. 641–662.
8. Perspectives on 1,4-Benzodioxins, 1,4-Benzoxazines and their 2,3-Dihydro Derivatives / B. Achari, S. B. Mandal, P. K. Dutta, C. Chowdhury / Synlett. – 2004. – Vol. 14. – P. 2449–2467.
9. Recent advances in the synthesis of 2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ones and 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazines / J. Ilaš, P. Š. Anderluh, M. S. Dolenc, D. Kikelj // Tetrahedron. – 2005. – Vol. 61, № 31. – P. 7325–7348.
10. Polygonapholine, an alkaloid with a novel skeleton, isolated from *Polygonatum alte-lobatum* / C.-N. Lin, P.-L. Huang, C.-M. Lu et al. // Tetrahedron. – 1997. – Vol. 53, № 6. – P. 2025–2028.
11. Bobzin S. C. Aromatic alkaloids from the marine sponge *Chelonaplysilla* sp. / S. C. Bobzin, D. J. Faulkner // J. Org. Chem. – 1991. – Vol. 56, № 14. – P. 4403–4407.
12. Simple Syntheses of Marine Alkaloid, ($\pm$)-Chelonin A, and Its Analogs / M. Somei, K. Aoki, Y. Nagahama, K. Nakagawa // Heterocycles. – 1995. – Vol. 41, № 1. – P. 5–8.
13. Acortatarins A and B, Two Novel Antioxidative Spiroalkaloids with a Naturally Unusual Morpholine Motif from *Acorus tatarinowii* / X.-G. Tong, L.-L. Zhou, Y.-H. Wang et al. // Org. Lett. – 2010. – Vol. 12, № 8. – P. 1844–1847.
14. Швайка Ол. Основы синтезу лікарських речовин / Ол. Швайка. – Донецьк : Східний видавн. дім, 2002. – 304 с.
15. PCT Int. Appl. WO 2003082861. МПК A61K 31/5377, A61P 11/02, A61P 11/06. Novel Compounds / R. A. Ancliff, C. M. Cook, C. D. Eldred et al. – PCT/EP03/03335 ; заявл. 27.03.2003 ; опубл. 09.10.2003.
16. Application of a process friendly morpholine synthesis to (S,S)-Reboxetine / G. Assaf, G. Cansell, D. Critcher et al. // Tetrahedron Lett. – 2010. – Vol. 51, № 38. – P. 5048–5051.
17. Configurational studies on 2-[α -(2-ethoxyphenoxy)benzyl]morpholine fce 20124 / P. Melloni, A. Della Torre, E. Lazzari et al. // Tetrahedron. – 1985. – Vol. 41, № 7. – P. 1393–1399.
18. Reboxetine: a pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor / E. H. F. Wong, M. S. Sonders, S. G. Amara et al. // Biol. Psych. – 2000. – Vol. 47, № 9. – P. 818–829.

19. Rapid access to enantiopure bupropion and its major metabolite by stereospecific nucleophilic substitution on an α -ketotriflate / Q. K. Fang, Z. Han, P. Grover et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2000. – Vol. 11, № 18. – P. 3659–3663.
20. Synthesis, stereochemistry and *anti*-tetrabenazine activity of bicyclo analogues of 2-phenylmorpholines / G. E. Boswell, D. L. Musso, A. O. Davis et al. // *J. Heterocycl. Chem.* – 1997. – Vol. 34, № 6. – P. 1813–1820.
21. (2*S*,3*S*,5*R*)-2-(3,5-Difluorophenyl)-3,5-dimethyl-2-morpholinol: A Novel Antidepressant Agent and Selective Inhibitor of Norepinephrine Uptake / J. L. Kelley, D. L. Musso, G. E. Boswell et al. // *J. Med. Chem.* – 1996. – Vol. 39, № 2. – P. 347–349.
22. Efficient Synthesis of NK1 Receptor Antagonist Aprepitant Using a Crystallization-Induced Diastereoselective Transformation / K. M. J. Brands, J. F. Payack, J. D. Rosen et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 125, № 8. – P. 2129–2135.
23. Interaction of the anorectic medication, phendimetrazine, and its metabolites with monoamine transporters in rat brain / R. B. Rothman, M. Katsnelson, N. Vu et al. // *Eur. J. Pharm.* – 2002. – Vol. 447, № 1. – P. 51–57.
24. Chemo-enzymatic synthesis of the active enantiomer of the anorectic 2-benzylmorpholine / P. D'Arrigo, M. Lattanzio, G. P. Fantoni, S. Servi // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1998. – Vol. 9, № 22. – P. 4021–4026.
25. Sawant R. T. Intramolecular reductive amination strategy to the synthesis of (*R*)-*N*-Boc-2-hydroxymethylmorpholine, *N*-(3,4-dichlorobenzyl)(*R*)-2-hydroxymethylmorpholine, and (*R*)-2-benzylmorpholine / R. T. Sawant, S. B. Waghmode // *Tetrahedron*. – 2010. – Vol. 66, № 11. – P. 2010–2014.
26. PCT Int. Appl. WO 02088112. МПК A61P 35/00, C07D 403/04, C07D 403/14, C07D 413/14, C07D 417/14. Heterocyclic compound and antitumor agent containing the same as active ingredient / S. Kawashima, T. Matsuno, S. Yaguchi et al. – PCT/JP02/04227; заявл. 27.04.2001; опубл. 07.11.2002.
27. Synthesis and Biological Evaluation of Novel A-Ring Modified Hexacyclic Camptothecin Analogues / D.-K. Kim, D. H. Ryu, J. Y. Lee et al. // *J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 44, № 10. – P. 1594–1602.
28. Enhanced antitumor properties of 3'-(4-morpholinyl) and 3'-(4-methoxy-1-piperidinyl) derivatives of 3'-deaminodaunorubicin / C. W. Mosher, H. Y. Wu, A. N. Fujiwara, E. M. Acton // *J. Med. Chem.* – 1982. – Vol. 25, № 1. – P. 18–24.
29. Intensely potent morpholinyl anthracyclines / E. M. Acton, G. L. Tong, C. W. Mosher, R. L. Wolgemuth // *J. Med. Chem.* – 1984. – Vol. 27, № 5. – P. 638–645.
30. One-Pot Multistep Synthetic Strategies for the Production of Fenpropimorph Using an Ionic Liquid Solvent / S. A. Forsyth, H. Q. N. Gunaratne, C. Hardacre et al. // *Org. Proc. Res. Dev.* – 2006. – Vol. 10, № 1. – P. 94–102.
31. Simultaneous determination of fenpropimorph and the corresponding metabolite fenpropimorphic acid in soil / H. Dieckmann, M. Stockmaier, R. Kreuzig, M. Bahadir // *Fresenius J. Anal. Chem.* – 1993. – Vol. 345, № 12. – P. 784–786.
32. Vinkovic V. A highly stereocontrolled synthesis of (S-)-3-(4-*tert*-butyl)phenyl-1-*N*-(cis-2,6-dimethyl)morpholinyl-2-methylpropane via asymmetric mannich reaction / V. Vinkovic, V. Sunjic // *Tetrahedron*. – 1997. – Vol. 53, № 2. – P. 689–696.
33. Pommer E.-H. Chemical structure-fungicidal activity relationships in substituted morpholines / E.-H. Pommer // *Pesticide Sci.* – 1984. – Vol. 15, № 3. – P. 285–295.
34. Rahier A. Fungicides as Tools in Studying Postsqualene Sterol Synthesis in Plants / A. Rahier, M. Taton // *Pesticide Biochem. Physiol.* – 1997. – Vol. 57, № 1. – P. 1–27.
35. Brown J. K. M. Selection on responses of barley powdery mildew to morpholine and piperidine fungicides / J. K. M. Brown, N. Evans // *Crop Protect.* – 1992. – Vol. 11, № 5. – P. 449–457.
36. Burden R. S. Inhibitors of sterol biosynthesis and growth in plants and fungi / R. S. Burden, D. T. Cooke, G. A. Carter // *Phytochem.* – 1989. – Vol. 28, № 7. – P. 1791–1804.
37. Dupont B. Les antimycosiques en 1988 (Antifungal agents in 1988) / B. Dupont // *Médecine et Maladies Infectieuses*. – 1988. – Vol. 18, № 5. – P. 274–281.
38. Therapeutic Efficacy of Topically Applied KP-103 against Experimental Tinea Unguim in Guinea Pigs in Comparison with Amorolfine and Terbinafine / Y. Tatsumi, M. Yokoo, H. Senda, K. Kakehi // *Antimicrob. Agents Chemoter.* – 2002. – Vol. 46, № 12. – P. 3797–3801.

39. Quinolone antimicrobial agents substituted with morpholines at the 7-position. Syntheses and structure-activity relationships / K. Araki, T. Kuroda, S. Uemori et al. // *J. Med. Chem.* – 1993. – Vol. 36, № 10. – P. 1356–1363.
40. Synthesis and structure-activity relationships of 7-(2-aminoalkyl)morpholinoquinolones as anti-*Helicobacter pylori* agents / N. Sakurai, M. Sano, F. Hirayama et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1998. – Vol. 8, № 16. – P. 2185–2190.
41. Chiral DNA gyrase inhibitors. 2. Asymmetric synthesis and biological activity of the enantiomers of 9-fluoro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid (ofloxacin) / L. A. Mitscher, P. N. Sharma, D. T. W. Chu et al. // *J. Med. Chem.* – 1987. – Vol. 30, № 12. – P. 2283–2286.
42. *The Art of Drug Synthesis* / Ed. Johnson D.S., Li J.J. – John Wiley & Sons, Inc., 2007. – 296 p.
43. *Lohray V. B.* Novel anti-infective compounds / V. B. Lohray, B. B. Lohray, B. K. Srivastava // *Pure Appl. Chem.* – 2005. – Vol. 77, № 1. – P. 195–200.
44. *Moellering R. C.* Linezolid: The First Oxazolidinone Antimicrobial / R. C. Moellering // *Ann. Int. Med.* – 2003. – Vol. 138, № 2. – P. 135–142.
45. *Xu G. Y.* A Convenient Synthesis of Antibacterial Linezolid from (S)-Glyceraldehyde Acetonide / G. Y. Xu, Y. Zhou, M. C. Xu // *Chin. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 17, № 3. – P. 302–304.
46. *Moran-Ramallal R.* Regioselective and Stereospecific Synthesis of Enantiopure 1,3-Oxazolidin-2-ones by Intramolecular Ring Opening of 2-(Boc-aminomethyl)aziridines. Preparation of the Antibiotic Linezolid / R. Moran-Ramallal, R. Liz, V. Gotor // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10, № 10. – P. 1935–1938.
47. A short synthesis of oxazolidinone derivatives linezolid and eperzolid: A new class of antibacterials / B. B. Lohray, S. Baskaran, B. S. Rao et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40, № 26. – P. 4855–4856.
48. Synthesis and antiviral activity of a series of HIV-1 protease inhibitors with functionality tethered to the P1 or P1' phenyl design / W. J. Thompson, P. M. D. Fitzgerald, M. K. Holloway et al. // *J. Med. Chem.* – 1992. – Vol. 35, № 10. – P. 1685–1701.
49. A series of potent HIV-1 protease inhibitors containing a hydroxyethyl secondary amine transition state isostere: synthesis, enzyme inhibition, and antiviral activity / T. J. Tucker, W. C. Lumma, L. S. Payne et al. // *J. Med. Chem.* – 1992. – Vol. 35, № 14. – P. 2525–2533.
50. Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease Containing 2-Aminobenzyl-Substituted 4-Amino-3-hydroxy-5-phenylpentanoic Acid: Synthesis, Activity, and Oral Bioavailability / P. Lehr, A. Billich, B. Charpiot et al. // *J. Med. Chem.* – 1996. – Vol. 39, № 10. – P. 2060–2067.
51. Synthesis and pharmacological evaluation of new 1,2-dithiolane based antioxidants / C. Guillonnet, Y. Charton, Y.-M. Ginot et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 38, № 1. – P. 1–11.
52. Пат. WO 00/42030 МПК⁷ C07D 265/36, 265/32, 498/04, A61K 31/5375, A61P 3/00. Hypolipidemic and antioxidant morpholine derivatives / M. Chrysseles, E. Rekka, P. Kourounakis. – PCT/GR00/00003 ; заявл. 14.01.2000 ; опубл. 20.07.2000.
53. Nitric Oxide Releasing Morpholine Derivatives as Hypolipidemic and Antioxidant Agents / M. C. Chrysseles, E. A. Rekka, I. C. Siskou, P. N. Kourounakis // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45, № 24. – P. 5406–5409.
54. *Chrysseles M. C.* Hypocholesterolemic and Hypolipidemic Activity of Some Novel Morpholine Derivatives with Antioxidant Activity / M. C. Chrysseles, E. A. Rekka, P. N. Kourounakis // *J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 43, № 4. – P. 609–612.
55. Centrally acting $\alpha 1$ -adrenoceptor agonists based on hexahydronaphth[2,3-b]-1,4-oxazines and octahydrobenzo[g]quinolines / J. Nozulak, J. M. Vigouret, A. L. Jaton et al. // *J. Med. Chem.* – 1992. – Vol. 35, № 3. – P. 480–489.
56. Morpholin-2-yl-phosphinic acids are potent GABAB receptor antagonists in rat brain / J. Ong, D. I. B. Kerr, H. Bittiger et al. // *Europ. J. Pharm.* – 1998. – Vol. 362, № 1. – P. 27–34.
57. Пат. 5929236 США, МПК C07D 413/00; C07D 417/00. 2-Substituted morpholine and thiomorpholine derivatives as GABA-B antagonists / S.-C. Kuo, D. J. Blythin, W. Kreutner. – № 08/525795 ; заявл. 23.03.1994 ; опубл. 27.07.1999.
58. Substituted morpholine-2S-acetic acid derivatives: Sch 50911 and related compounds as novel GABA_B antagonists / D.J. Blythin, S.-C. Kuo, H.- J. Shue et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1996. – Vol. 6, № 13. – P. 1529–1534.
59. Structural Optimization Affording 2-(R)-(1-(R)-3,5-Bis(trifluoromethyl)-phenylethoxy)-3-(S)-(4-fluoro)phenyl-4-(3-oxo-1,2,4-triazol-5-yl)methylmorpholine, a Potent, Orally Active, Long-Acting

Morpholine Acetal Human NK-1 Receptor Antagonist / J. J. Hale, S. G. Mills, M. MacCoss et al. // *J. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 41, № 23. – P. 4607–4614.

60. Phosphorylated Morpholine Acetal Human Neurokinin-1 Receptor Antagonists as Water-Soluble Prodrugs / J. J. Hale, S. G. Mills, M. MacCoss et al. // *J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 43, № 6. – P. 1234–1241.

61. An Orally Active, Water-Soluble Neurokinin-1 Receptor Antagonist Suitable for Both Intravenous and Oral Clinical Administration / T. Harrison, A. P. Owens, B. J. Williams et al. // *J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 44, № 24. – P. 4296–4299.

62. Practical Asymmetric Synthesis of Aprepitant, a Potent Human NK-1 Receptor Antagonist, via a Stereoselective Lewis Acid-Catalyzed Trans Acetalization Reaction / M. M. Zhao, J. M. McNamara, G.-J. Ho et al. // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67, № 19. – P. 6743–6747.

63. Synthesis of All Enantiomerically Pure Diastereomers of Aprepitant / S. Gangula, C. R. Elati, S. V. Mudunuru et al. // *Synth. Commun.* – 2010. – Vol. 40, № 15. – P. 2254–2268.

64. Chemical development of the vasopressin receptor 2 antagonist SR-121463 / I. Hermecz, A. Santa-Csutor, C. Gonczi et al. // *Pure Appl. Chem.* – 2001. – Vol. 73, № 9. – P. 1401–1409.

65. Characterization of SR 121463A, a highly potent and selective, orally active vasopressin V2 receptor antagonist / C. Serradeil-Le Gal, C. Lacour, G. Valette et al. // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98, № 12. – P. 2729–2738.

66. PCT Int. Appl. WO 97/15556 МПК C07D 209/96, A61K 31/40. 3-Spiro-indolin-2-one derivatives as vasopressin and/or oxytocin receptor ligands / L. Foulon, G. Garcia, C. Serradeil-Le Gal, G. Valette. – PCT/FR/96/01666 ; заявл. 24.10.1996 ; опубли. 01.05.1997 // *Chem Abstr* – 1997. – 127 : 5010.

67. Synthesis of morpholine nucleoside triphosphates / T. V. Abramova, P. A. Bakharev, S. V. Vasilyeva, V. N. Silnikov // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol. 45, № 22. – P. 4361–4364.

68. New oligonucleotide analogues based on morpholine subunits joined by oxalyl diamide tether / T. V. Abramova, M. F. Kassakin, A. A. Lomzov et al. // *Bioorg. Chem.* – 2007. – Vol. 35, № 3. – P. 258–275.

69. Perez-Rentero S. Novel oligonucleotide analogues containing a morpholinoamidine unit / S. Perez-Rentero, J. Alguacil, J. Robles // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65, № 6. – P. 1171–1179.

70. Abramova T. V. Novel oligonucleotide analogues based on morpholino nucleoside subunits–Antisense technologies: New chemical possibilities / T. V. Abramova, M. F. Kassakin, V. N. Silnikov // *Ind. J. Chem., B.* – 2009. – Vol. 48, № 12. – P. 1721–1726.

71. Frier S. M. The ups and downs of nucleic acid duplex stability: Structure-stability studies on chemically-modified DNA:RNA duplexes / S. M. Frier, K.-H. Altmann // *Nucl. Acids Res.* – 1997. – Vol. 25, № 22. – P. 4429–4443.

72. Novel orally active morpholine N-arylsulfonamides γ -secretase inhibitors with low CYP 3A4 liability / H. Josien, T. Bara, M. Rajagopalan et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, № 21. – P. 6032–6037.

73. Discovery of novel and selective tertiary alcohol containing inhibitors of the norepinephrine transporter / M. J. Cases-Thomas, J. J. Masters, M. W. Walter et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16, № 7. – P. 2022–2025.

74. Design and synthesis of reboxetine analogs morpholine derivatives as selective norepinephrine reuptake inhibitors / W. Xu, D. L. Gray, S. A. Glase, N. S. Barta // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 20. – P. 5550–5553.

75. Babu R. P. K. Norepinephrine Reuptake Inhibitors for Depression, ADHD and Other Neuropsychiatric Disorders / R. P. K. Babu, S. N. Maiti // *Heterocycles.* – 2006. – Vol. 69, № 1. – P. 539–567.

76. Practical Synthesis of Chiral 2-Morpholine: (4-Benzylmorpholin-2-(S)-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)methanone Mesylate, a Useful Pharmaceutical Intermediate / M. E. Kopach, U. K. Singh, M. E. Kobierski et al. // *Org. Proc. Res. Dev.* – 2009. – Vol. 13, № 2. – P. 209–224.

77. More J. D. Synthesis of the Commercial Antidepressant Moclobemide / J. D. More // *J. Chem. Educ.* – 2008. – Vol. 85, № 10. – P. 1424.

78. Discovery and Preclinical Evaluation of [4-[[1-(3-fluorophenyl)methyl]-1H-indazol-5-ylamino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]carbamic Acid, (3S)-3-Morpholinylmethyl Ester (BMS-599626), a Selective and Orally Efficacious Inhibitor of Human Epidermal Growth Factor

Receptor 1 and 2 Kinases / A. V. Gavai, B. E. Fink, D. J. Fairfax et al. // J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 52, № 21. – P. 6527–6530.

79. Structure-activity relationship studies in the hemicholinium (HC-3) series / J. G. Cannon, T. M-L. Lee, A. M. Nyalda et al. // Drug Des. Deliv. – 1987. – Vol. 1. – P. 209–218.

80. Discovery of 2-arylthieno[3,2-*d*]pyrimidines containing 8-oxa-3-azabi-cyclo[3.2.1]octane in the 4-position as potent inhibitors of mTOR with selectivity over PI3K / J. C. Verheijen, K. Yu, L. Toral-Barza et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – Vol. 20, № 1. – P. 375–379.

81. Pyrazole-based arylalkyne cathepsin S inhibitors. Part II: Optimization of cellular potency / M. K. Ameriks, H. Cai, J. P. Edwards et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19, № 21. – P. 6135–6139.

82. Morpholine containing CB2 selective agonists / R. Zindell, D. Riether, T. Bosanac et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19, № 6. – P. 1604–1609.

83. Modulations of the amide function of the preferential dopamine D₃ agonist (*R,R*)-S32504: Improvements of affinity and selectivity for D₃ versus D₂ receptors / J.-L. Peglion, C. Poitevin, C. M. La Cour et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19, № 8. – P. 2133–2138.

84. 4-(1,3-Thiazol-2-yl)morpholine derivatives as inhibitors of phosphoinositide 3-kinase / R. Alexander, A. Balasundaram, M. Batchelor et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – Vol. 18, № 15. – P. 4316–4320.

85. Morpholine-based RGD-cyclopentapeptides as $\alpha_v\beta_3/\alpha_v\beta_5$ integrin ligands: Role of configuration towards receptor binding affinity / N. Cini, A. Trabocchi, G. Menchi et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2009. – Vol. 17, № 4. – P. 1542–1549.

86. Diamine-based human histamine H₃ receptor antagonists: (4-Aminobutyn-1-yl)benzylamines / C.A. Dvorak, R. Apodaca, W. Xiao et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 44, № 10. – P. 4098–4106.

87. N-Alkyl-4-piperidinyl-2,3-diarylpyrrole derivatives with heterocyclic substitutions as potent and broad spectrum anticoccidial agents / G.-B. Liang, X. Qian, D. Feng et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – Vol. 18, № 6. – P. 2019–2022.

88. Characterization of metabolic profile of mosapride citrate in rat and identification of two new metabolites: Mosapride *N*-oxide and morpholine ring-opened mosapride by UPLC–ESI-MS/MS / X. Sun, L. Niu, X. Li et al. // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2009. – Vol. 50, № 1. – P. 27–34.

89. Design, synthesis and structure-activity relationships of antiproliferative 1,3-disubstituted urea derivatives / H.-Q. Li, T.-T. Zhu, T. Yan et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 44, № 2. – P. 453–459.

90. Synthesis of pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine derivatives and their antiproliferative activity against melanoma cell line / M.-H. Jung, H. Kim, W.-K. Choi et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19, № 23. – P. 6538–6543.

91. 3,5-Bis(benzylidene)-1-[4-2-(morpholin-4-yl)ethoxyphenylcarbonyl]-4-piperidone hydrochloride: A lead tumor-specific cytotoxin which induces apoptosis and autophagy / U. Das, H. Sakagami, Q. Chu et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – Vol. 20, № 3. – P. 912–917.

92. Synthesis, cytotoxicity, antiviral activity and interferon inducing ability of 6-(2-aminoethyl)-6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxalines / M. O. Shibinskaya, S. A. Lyakhov, A. V. Mazepa et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45, № 3. – P. 1237–1243.

93. Пат. 17734 Україна, МПК C07D 213/00, C07C 209/00. Похідні аміноалкілнафталімідів як інтеркалюючі у ДНК індуктори інтерферону та противірусні агенти / О. С. Карпенко, І. В. Доровських, С. А. Ляхов та ін. – № u200603556 ; заявл. 03.04.2006 ; опубл. 16.10.2006 // *Пром. власн.* 2006, № 10.

94. Novel 4-(morpholin-4-yl)-*N'*-(arylidene)benzohydrazides: Synthesis, antimycobacterial activity and QSAR investigations / V. Raparti, T. Chitre, K. Bothara et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 44, № 10. – P. 3954–3960.

95. Syntheses and antibacterial activity studies of new oxazolidinones from nitroso Diels – Alder chemistry / S. Yan, M. J. Miller, T. A. Wenciewicz, U. Möllmann // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – Vol. 20, № 3. – P. 1302–1305.

96. Synthesis and structure-activity studies of novel homomorpholine oxazolidinone antibacterial agents / J.-Y. Kim, F. E. Boyer, A. L. Choy et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19, № 2. – P. 550–553.

97. Suzuki H. Synthesis and Application of [1,2,5]Triazepane and [1,2,5]Oxadiazepane as Versatile Structural Units for Drug Discovery / H. Suzuki, I. Utsunomiya, K. Shudo // Chem. Pharm. Bull. – 2010. – Vol. 58, № 7. – P. 1001–1002.
98. Conaway C. C. Evaluation of morpholine, 3-morpholinone, and N-substituted morpholines in the rat hepatocyte primary culture/DNA repair test / C. C. Conaway, C. Tong, G. M. Williams // Mutat. Res. – 1984. – Vol. 136, № 2. – P. 153–157.
99. Пат. 81501 Україна, МПК C07C 233/58, C07C 233/57, A61K 31/16, A61P 29/00. *ендо-3-(1-Морфолілкарбоніл)біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-карбонова кислота, яка виявляє анальгетичну та протизапальну дію* / О. Т. Зленко, Л. І. Кас'ян, В. Й. Мамчур та ін. – № а 2005 12599 ; заявл. 26.12.2005 ; опубл. 10.01.2008 ; бюл. № 1. – 4 с.
100. Пат. 84572 Україна, МПК C07D 413/12, C07D 295/182, A61P 29/00, A61K 31/5377. *N-(4-Морфолілкарбоніламінометил)біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбоксимід, який виявляє транквілізуючу, протисудомну та анальгетичну дію* / О. Т. Зленко, Л. І. Кас'ян, І. М. Та-рабара та ін. – № а 200602910 ; заявл. 17.03.2006 ; опубл. 10.11.2008 ; бюл. № 21. – 4 с.
101. Пальчиков В. А. Кислород- и азотсодержащие производные ангидрида бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбоновой кислоты. Синтез и свойства : дисс. ... канд. хим. наук : 02.00.03 / В. А. Пальчиков. – Д., 2007. – 266 с.
102. Quantum chemical studies for oxidation of morpholine by Cytochrome P450 / A. R. Shaikh, R. Sahnoun, E. Broclawik et al. // J. Inorg. Biochem. – 2009. – Vol. 103, № 1. – P. 20–27.
103. Dave R. Synthesis of chiral C/N-functionalized morpholine alcohols: study of their catalytic ability as ligand in asymmetric diethylzinc addition to aldehyde / R. Dave, N. A. Sasaki // Tetrahedron: Asymmetry. – 2006. – Vol. 17, № 3. – P. 388–401.
104. Matsuoka Y. Chiral bicyclic imidazolium salts as a new class of N-heterocyclic carbene precursors / Y. Matsuoka, Y. Ishida, K. Saigo // Tetrahedron Lett. – 2008. – Vol. 49, № 18. – P. 2985–2989.
105. Emer E. A temperature study on a stereoselective organocatalyzed aldol reaction in water / E. Emer, P. Galletti, D. Giacomini // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64, № 49. – P. 11205–11208.
106. Scarpi D. Synthesis of a new 1,4-aminoalcohol and its use as catalyst in the enantioselective addition of organozinc to aldehydes / D. Scarpi, F. Lo Galbo, A. Guarna // Tetrahedron: Asymmetry. – 2006. – Vol. 17, № 9. – P. 1409–1414.
107. Synthesis of 5,5'-Disubstituted Bimorpholines / K. Lippur, C. Elmers, T. Kailas et al. // Synth. Commun. – 2010. – Vol. 40, № 2. – P. 266–281.
108. Cooperative catalysis by carbenes and Lewis acids in a highly stereoselective route to γ -lactams / D. E. A. Raup, B. Cardinal-David, D. Holte, K. A. Scheidt // Nature Chemistry. – 2010. – Vol. 2, № 9. – P. 766–771.
109. Jeon S.-J. Catalytic Asymmetric Synthesis of Hydroxy Enol Ethers: Approach to a Two-Carbon Homologation of Aldehydes / S.-J. Jeon, Y. K. Chen, P. J. Walsh // Org. Lett. – 2005. – Vol. 7, № 9. – P. 1729–1732.
110. Knorr L. Synthesen in der «Oxazinreihe» / L. Knorr // Ber. Deutsch. Chem. Ges. – 1889. – Vol. 22, № 2. – S. 2081–2099.
111. Otto W. G. Optisch aktives 2-Phenyl-3,4-dimethyl-morpholin / W. G. Otto // Angew. Chem. – 1956. – Vol. 68, № 5. – S. 181–182.
112. Synthesis and absolute configuration of substituted morpholines / G. Bettoni, C. Franchini, R. Perrone, V. Tortorella // Tetrahedron. – 1980. – Vol. 36, № 3. – P. 409–415.
113. Lai J. T. Hindered Amines. 3,3,5,5-Tetrasubstituted-2-oxomorpholines and Derivatives / J. T. Lai // Synthesis. – 1984. – № 2. – P. 122–123.
114. Easton N. R. Acetylenic Amines. V. Morpholines from Substituted N-(2-Hydroxyalkyl)-propargylamines / N. R. Easton, D. R. Cassady, R. D. Dillard // J. Org. Chem. – 1963. – Vol. 28, № 2. – P. 448–453.
115. (S,S)-3,5-Dimethylmorpholine, a Novel C₂-Symmetric Auxiliary. First Application in [4+2]-Cycloadditions Leading to 4-Oxohexahydropyridazine Derivatives / D. Enders, O. Meyer, G. Raabe, J. Runsink // Synthesis. – 1994. – № 1. – P. 66–72.
116. Kumar Y. C. S. An efficient synthesis of 2-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl) morpholine: a potent M₁ selective muscarinic agonist / Y. C. S. Kumar, M. P. Sadashiva, K. S. Rangappa // Tetrahedron Lett. – 2007. – Vol. 48, № 26. – P. 4565–4568.

117. Muscarinic receptor 1 agonist activity of novel N-aryl carboxamide substituted 3-morpholino arecoline derivatives in Alzheimer's presenile dementia models / M. Malviya, Y. C. S. Kumar, R. B. Mythri et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 17, № 15. – P. 5526–5534.
118. *Drefahl G.* Darstellung und konfigurative Zuordnung der diastereomeren DL-3,4-Dimethyl-Zphenyl-morpholin-dione-(5.6) / G. Drefahl, M. Hartmann, A. Skurk // *Chem. Ber.* – 1963. – Vol. 96, № 4. – S. 1011–1015.
119. *Métro T.-X.* Syntheses of (S,S)-Reboxetine via a Catalytic Stereospecific Rearrangement of β -Amino Alcohols / T.-X. Métro, D. G. Pardo, J. Cossy // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73, № 2. – P. 707–710.
120. A Mitsunobu Diol Cyclisation to Chiral Morpholines and Dioxanes / M. C. Wilkinson, R. Bell, R. Landon et al. // *Synlett.* – 2006. – № 13. – P. 2151–2153.
121. *Lanman B. A.* Efficient, Stereoselective Synthesis of trans-2,5-Disubstituted Morpholines / Lanman B. A., Myers A. G. // *Org. Lett.* – 2004. – Vol. 6, № 6. – P. 1045–1047.
122. Enantioselective Chemoenzymatic Synthesis of *cis*- and *trans*-2,5-Disubstituted Morpholines / B. Ritzen, S. Hoekman, E. D. Verdasco et al. // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75, № 10. – P. 3461–3464.
123. *Hicks D. R.* Selective Sulphonylation with N-Tosylimidazole. A One-Step Preparation of Methyl 2,3-Anhydro-4,6-O-benzylidene- α -D-mannopyranoside / D. R. Hicks, B. Fraser-Reid // *Synthesis.* – 1974. – № 3. – P. 203.
124. A facile sulfonylation method enabling direct syntheses of per(2-O-sulfonyl)- β -cyclodextrins / H. Yu, A. Teramoto, M. Fukudome et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 50. – P. 8837–8840.
125. *Rad M. N. S.* A simple one-pot procedure for the direct conversion of alcohols into azides using TsIm / M. N. S. Rad, S. Behrouz, A. Khalafi-Nezhad // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 19. – P. 3445–3449.
126. A simple one-pot procedure for the direct conversion of alcohols into alkyl nitriles using TsIm / M. N. S. Rad, A. Khalafi-Nezhad, S. Behrouz, M. A. Faghihi // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 38. – P. 6779–6784.
127. A simple procedure for the esterification of alcohols with sodium carboxylate salts using 1-tosylimidazole (TsIm) / M. N. S. Rad, S. Behrouz, M. A. Faghihi, A. Khalafi-Nezhad // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 7. – P. 1115–1120.
128. *Breuning M.* Enantioselective Synthesis of 2-Phenyl-9-oxabispindines / M. Breuning, M. Steiner // *Synthesis.* – 2007. – № 11. – P. 1702–1706.
129. Ruthenium-catalyzed synthesis of substituted 2-hydroxymorpholines and substituted morpholines / W.-Y. Su, C. L. LeBas, A. C. Kopecky, J. F. Knifton // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – Vol. 33, № 7. – P. 871–874.
130. An efficient synthesis of enantiomerically pure 2-[(2*R*)-arylmorpholin-2-yl]ethanols, key intermediates of tachykinin receptor antagonist / T. Nishi, K. Ishibashi, K. Nakajima et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1998. – Vol. 9, № 18. – P. 3251–3262.
131. Combined tachykinin receptor antagonist: synthesis and stereochemical structure–activity relationships of novel morpholine analogues / T. Nishi, K. Ishibashi, T. Takemoto et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2000. – Vol. 10, № 15. – P. 1665–1668.
132. *Takemoto T.* A versatile method for the preparation of 2,2-disubstituted morpholine analogues / T. Takemoto, Y. Iio, T. Nishi // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – Vol. 41, № 11. – P. 1785–1788.
133. *Kogami Y.* Synthesis of optically active 3-morpholinecarboxylic acid and tetrahydro-2*H*-1,4-thiazine-3-carboxylic acid / Y. Kogami, K. Okawa // *Bull. Chem. Soc. Jap.* – 1987. – Vol. 60, № 8. – P. 2963–2965.
134. *Sladojevich F.* Stereoselective cyclopropanation of serine- and threonine-derived oxazines to access new morpholine-based scaffolds / F. Sladojevich, A. Trabocchi, A. Guarna // *Org. Biomol. Chem.* – 2008. – Vol. 6, № 18. – P. 3328–3336.
135. *Niu C.* Enantioselective Total Syntheses of [6*R*,7*R*] and [6*S*,7*S*] Tricyclic β -Lactams / C. Niu, T. Pettersson, M. J. Miller // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 61, № 3. – P. 1014–1022.
136. Diversity-Oriented Synthesis of Morpholine-Containing Molecular Scaffolds / C. Lalli, A. Trabocchi, F. Sladojevich et al. // *Chem. Eur. J.* – 2009. – Vol. 15, № 32. – P. 7871–7875.
137. Syntheses, Structures, and Enzymic Evaluations of Conformationally Constrained, Analog Inhibitors of Carnitine Acetyltransferase: (2*R*,6*R*)-, (2*S*,6*S*)-, (2*R*,6*S*)-, and (2*S*,6*R*)-6-(Carboxylatomethyl)-2-(hydroxymethyl)-2,4,4-trimethylmorpholinium / G. Sun, P. S. Savle, R. D. Gandour et al. // *J. Org. Chem.* – 1995. – Vol. 60, № 21. – P. 6688–6695.

138. Lipophilicity of Some Substituted Morpholine Derivatives Synthesized as Potential Antinociceptive Agents / E. Rekka, S. Retsas, V. J. Demopoulos, P. N. Kourounakis // *Arch. Pharm.* – 1990. – Vol. 323, № 1. – P. 53–56.
139. *Rekka E.* Synthesis, physicochemical properties and biological studies of some substituted 2-alkoxy-4-methylmorpholines / E. Rekka, P. Kourounakis // *Eur. J. Med. Chem.* – 1989. – Vol. 24. – P. 179–185.
140. *Uozumi Y.* Catalytic asymmetric construction of morpholines and piperazines by palladium-catalyzed tandem allylic substitution reactions / Y. Uozumi, A. Tanahashi, T. Hayashi // *J. Org. Chem.* – 1993. – Vol. 58, № 24. – P. 6826–6832.
141. *Wilkinson M. C.* Asymmetric synthesis of an aminomethyl morpholine via double allylic substitution / M. C. Wilkinson // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46, №28. – P. 4773–4775.
142. *Yamazaki A.* Asymmetric synthesis of 2-vinylmorpholine and 2-vinylpiperazine catalyzed by palladium-BHMP catalyst / A. Yamazaki, K. Achiwa // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1995. – Vol. 6, № 5. – P. 1021–1024.
143. Palladium-catalyzed asymmetric tandem allylic substitution using chiral 2-(phosphinophenyl) pyridine ligand / K. Ito, Y. Imahayashi, T. Kuroda et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol. 45, № 39. – P. 7277–7281.
144. Novel chiral xylofuranose-based phosphinooxathiane and phosphinooxazinane ligands for palladium-catalyzed asymmetric tandem allylic allylation / H. Nakano, J.-I. Yokoyama, R. Fujita, H. Hongo // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43, № 43. – P. 7761–7764.
145. *Trost B. M.* Pd Asymmetric Allylic Alkylation (AAA). A Powerful Synthetic Tool / B. M. Trost // *Chem. Pharm. Bull.* – 2002. – Vol. 50, № 11. – P. 1–14.
146. *Trost B. M.* Asymmetric Transition Metal-Catalyzed Allylic Alkylations / B. M. Trost, D. L. Van Vranken // *Chem. Rev.* – 1996. – Vol. 96, № 1. – P. 395–422.
147. Asymmetric synthesis of α -amino acids via cationic aza-cope rearrangements / C. Agami, F. Couty, J. Lin et al. // *Tetrahedron.* – 1993. – Vol. 49, № 33. – P. 7239–7250.
148. Asymmetric synthesis of pipecolic acid derivatives / C. Agami, F. Couty, M. Poursoulis, J. Vaissermann // *Tetrahedron.* – 1992. – Vol. 48, № 3. – P. 431–442.
149. *Agami C.* An Efficient Access to Enantiomerically Pure Substituted Derivatives of Pipecolic Acid / C. Agami, S. Comesse, C. Kadouri-Puchot // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 14. – P. 4435–4439.
150. *Agami C.* The Intriguing Reactivity of Functionalized β -Amino Alcohols with Glyoxal: Application to a New Expedient Enantioselective Synthesis of *trans*-6-Alkylpipecolic Acids / C. Agami, S. Comesse, C. Kadouri-Puchot // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67, № 8. – P. 2424–2428.
151. Solvent-free one-pot four-component synthesis of 2-aminomorpholines. Access to related diaminoalcohols / T. Regnier, F. Berree, O. Lavastre, B. Carboni // *Green Chem.* – 2007. – Vol. 9, № 2. – P. 125–126.
152. *Petasis N. A.* A New and Practical Synthesis of α -Amino Acids from Alkenyl Boronic Acids / N. A. Petasis, I. A. Zavialov // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – Vol. 119, № 2. – P. 445–446.
153. *Petasis N. A.* Highly Stereocontrolled One-Step Synthesis of anti- β -Amino Alcohols from Organoboronic Acids, Amines, and α -Hydroxy Aldehydes / N. A. Petasis, I. A. Zavialov // *J. Am. Chem. Soc.* – 1998. – Vol. 120, № 45. – P. 11798–11799.
154. Stereoselective synthesis of 2-hydroxymorpholines and aminodiols via a three-component boro-Mannich reaction / F. Berree A. M. Debache, Y. Marsac et al. // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62, № 17. – P. 4027–4037.
155. A new access to 2-hydroxymorpholines through a three-component Petasis coupling reaction / F. Berrée, A. Debache, Y. Marsac, B. Carboni // *Tetrahedron Lett.* 2001. – Vol. 42, № 21. – P. 3591–3594.
156. Синтез 2-замещенных N-нитрооксазолидинов / А. С. Ермаков, Е. Ю. Петров, Ю. А. Стреленко и др. // *Журн. орган. химии.* – 2005. – Т. 41, вып. 8. – С. 1219–1221.
157. Direct derivatization of glyoxal into chiral templates providing complete discrimination between the aldehyde groups / C. Agami, F. Couty, L. Hamon et al. // *Tetrahedron.* – 1990. – Vol. 46, № 20. – P. 7003–7010.
158. Stereochemistry and regiochemistry of heteroatom directed reactions. Part 4. Palladium(II)-catalyzed synthesis of optically active tetrahydro-1,4-oxazine derivatives / J. Lai, X. Shi, Y. Gong, L. Dai // *J. Org. Chem.* – 1993. – Vol. 58, № 18. – P. 4775–4777.

159. Synthesis of Annulated 1,4-Dioxanes and Perhydro-1,4-oxazines by Domino-Wacker-Carbonylation and Domino-Wacker-Mizoroki-Heck Reactions / L. F. Tietze, A. Heins, M. Soleiman-Beigi, C. Raith // *Heterocycles*. – 2009. – Vol. 77, № 2. – P. 1123–1146.
160. Urinary metabolites of timolol from humans and laboratory animals. Syntheses and β -adrenergic blocking activities / B. K. Wasson, J. Scheigetz, C. S. Rooney et al. // *J. Med. Chem.* – 1980. – Vol. 23, № 12. – P. 1178–1184.
161. *Weinstock L. M.* Synthesis of the beta-adrenergic blocking agent timolol from optically active precursors / L. M. Weinstock, D. M. Mulvey, R. Tull // *J. Org. Chem.* – 1976. – Vol. 41, № 19. – P. 3121–3124.
162. Gold-Catalyzed Direct Activation of Allylic Alcohols in the Stereoselective Synthesis of Functionalized 2-Vinyl-Morpholines / M. Bandini, M. Monari, A. Romaniello, M. Tragni // *Chem. Eur. J.* – 2010. – Vol. 16, № 48. – P. 14272–14277.
163. *Кухарев Б. Ф.* Виниловые эфиры аминспиртов и их производные / Б. Ф. Кухарев, В. К. Станкевич, Г. Р. Клименко // *Успехи химии*. – 1995. – Т. 64, № 6. – С. 562–579.
164. *Dillard R. D.* Acetylenic Amines. XI. Cyclizations of 3-Substituted N-(β -Hydroxyethyl)-1,1-dialkyl-2-propynylamines / R. D. Dillard, N. R. Easton // *J. Org. Chem.* – 1966. – Vol. 31, № 1. – P. 122–127.
165. *Bottini A. T.* 2-Vinylloxazolidines and 2-Methylenemorpholines from N-Propargylethanolamines and N-(2-Haloallyl)ethanolamines / A. T. Bottini, J. A. Mullikin, C. J. Morris // *J. Org. Chem.* – 1964. – Vol. 29, № 2. – P. 373–379.
166. *Трофимов Б. А.* Гетероатомные производные ацетилена. Новые полифункциональные мономеры, реагенты и полупродукты / Б. А. Трофимов. – М.: Наука, 1981. – 319 с.
167. *Шостаковский М. Ф.* Внутримолекулярная циклизация N-(2-оксиптил)пропаргиламинов / М. Ф. Шостаковский, А. С. Атавин, Б. А. Трофимов и др. – М.: Изв. АН СССР. Сер. хим. 1970. – № 9. – С. 2100–2108.
168. Обмен радикалов *трет*-оксиптиламинов на пропаргильную группу. Синтез N-(2-оксиптил)пропаргиламинов / М. Ф. Шостаковский, А. С. Атавин, З. Т. Дмитриева и др. // *Журн. орган. химии*. – 1970. – Т. 6, вып. 5. – С. 902–908.
169. К вопросу о влиянии замещения на направление циклизации оксиптил)пропаргиламинов / М. Ф. Шостаковский, А. С. Атавин, З. Т. Дмитриева и др. // *Журн. орган. химии*. – 1968. – Т. 4, вып. 7. – С. 1301–1302.
170. *Поддубов А. И.* Синтез и внутримолекулярная циклизация производных 1-пропаргил-2-(α -гидроксипалкил)бензимидазола / А. И. Поддубов, М. Ю. Баевский, В. В. Цикалов // XXII Українська конференція з органічної хімії: тези доп. – Ужгород, 2010. – С. 155.
171. Gold- or Platinum-Catalyzed Cascade Processes of Alkynol Derivatives Involving Hydroalkoxylation Reactions Followed by Prins-Type Cyclizations / J. Barluenga, A. Fernández, A. Diéguez et al. // *Chem. Eur. J.* – 2009. – Vol. 15, № 43. – P. 11660–11667.
172. Tandem Intramolecular Hydroalkoxylation–Hydroarylation Reactions: Synthesis of Enantiopure Benzofused Cyclic Ethers from the Chiral Pool / J. Barluenga, A. Fernández, A. Satrustegui et al. // *Chem. Eur. J.* – 2008. – Vol. 14, № 14. – P. 4153–4156.
173. Synthesis and Characterization of in Vitro and in Vivo Profiles of Hydroxybupropion Analogues: Aids to Smoking Cessation / R. J. Lukas, A. Z. Muresan, M. I. Damaj et al. // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53, № 12. – P. 4731–4748.
174. Zirconium-Mediated, Highly Diastereoselective Ring Contraction of Vinylmorpholine Derivatives from α -Amino Acids: An Application to the Synthesis of (-)-Macronecine / H. Ito, Y. Ikeuchi, T. Taguchi et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1994. – Vol. 116, № 12. – P. 5469–5470.
175. Пат. 4695630 США, МПК⁴ C07D 498/14. Cycloacetals / P. Haas. – № 821569; заявл. 22.01.1986; опубл. 22.09.1987.
176. Пат. 191345 Европа, МПК⁴ C07D 498/14, C07D 265/32. Neue Cycloacetale, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung Azalactonen / P. Haas. – № 86101030.4; заявл. 25.01.1986; опубл. 20.08.1986.
177. Пат. 3504480 Германия, МПК⁴ C07D 498/14, C07D 265/32. Neue Cycloacetale, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Azalactonen / P. Haas. – № P 3504480.2; заявл. 09.02.1985; опубл. 14.08.1986 // *РЖХим.* – 1987. – 13Н154П.
178. *Leathen M. L.* New Strategy for the Synthesis of Substituted Morpholines / M. L. Leathen, B. R. Rosen, J. P. Wolfe // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74, № 14. – P. 5107–5110.

179. *Nonnenmacher J.* Synthesis of Enantiopure 2-Aryl(Alkyl)-2-trifluoromethyl-Substituted Morpholines and Oxazepanes / J. Nonnenmacher, F. Grellepois, C. Portella // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – № 22. – P. 3726–3731.
180. *Taylor A. M.* Aziridines as intermediates in diversity-oriented syntheses of alkaloids / A. M. Taylor, S. L. Schreiber // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, № 26. – P. 3230–3233.
181. Selenium-promoted synthesis of enantiomerically pure substituted morpholines starting from alkenes and chiral aminoalcohols / M. Tiecco, L. Testaferri, F. Marini et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2003. – Vol. 14, № 17. – P. 2651–2657.
182. Intramolecular Hydroamination of Functionalized Alkenes and Alkynes with a Homogenous Zinc Catalyst / A. Zulys, M. Dochnahl, D. Hollmann et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005. – Vol. 44, № 9. – P. 7794–7798.
183. Expedient and Rapid Synthesis of 1,2,3-Triazolo[5,1-*c*]morpholines through Palladium–Copper Catalysis / C. Chowdhury, S. Mukherjee, B. Das, B. Achari // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74, № 9. – P. 3612–3615.
184. *Li R.* Intramolecular azide-alkyne [3+2] cycloaddition: versatile route to new heterocyclic structural scaffolds / R. Li, D. J. Jansen, A. Datta // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – Vol. 7, № 9. – P. 1921–1930.
185. Design and synthesis of (2*R*,3*S*)-iodoreboxetine analogues for SPECT imaging of the noradrenaline transporter / N. K. Jobson, A. R. Crawford, D. Dewar et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, № 17. – P. 4996–4998.
186. *Brenner E.* Asymmetric Synthesis of (+)-(*S,S*)-Reboxetine via a New (*S*)-2-(Hydroxymethyl) morpholine Preparation / E. Brenner, R. M. Baldwin, G. Tamagnan // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 5. – P. 937–939.
187. The Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressant Reboxetine: Pharmacological and Clinical Profile / M. Hajos, J. C. Fleishaker, J. K. Filipiak-Reisner et al. // *CNS Drug Rev.* – 2004. – Vol. 10, № 1. – P. 23–44.
188. Process Development and Scale-up for (±)-Reboxetine Mesylate / K. E. Henega, C. T. Ball, C. M. Horvath et al. // *Org. Proc. Res. Dev.* – 2007. – Vol. 11, № 3. – P. 346–353.
189. *Henegar K.E.* Process Development for (*S,S*)-Reboxetine Succinate via a Sharpless Asymmetric Epoxidation / K. E. Henegar, M. Cebula // *Org. Proc. Res. Dev.* – 2007. – Vol. 11, № 3. – P. 354–358.
190. Application of amide-stabilized sulfur ylide reactivity to the stereodivergent synthesis of (*R,S*)- and (*S,R*)-reboxetine / D. M. Aparicio, J. L. Terán, D. Gnecco et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2009. – Vol. 20, № 23. – P. 2764–2768.
191. Morpholine containing CB2 selective agonists / R. Zindell, D. Riether, T. Bosanac et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, № 6. – P. 1604–1609.
192. Enantioselective synthesis of (*R*)- and (*S*)-*N*-Boc-morpholine-2-carboxylic acids by enzyme-catalyzed kinetic resolution: application to the synthesis of reboxetine analogs / P. V. Fish, M. Mackenny, G. Bish et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, № 4. – P. 389–391.
193. Design and synthesis of morpholine derivatives. SAR for dual serotonin & noradrenaline reuptake inhibition / P. V. Fish, C. Deur, X. Gan et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 8. – P. 2562–2566.
194. Synthesis of Enantiopure 1,4-Dioxanes, Morpholines, and Piperazines from the Reaction of Chiral 1,2-Diols, Amino Alcohols, and Diamines with Vinyl Selenones / L. Bagnoli, C. Scarponi, M. G. Rossi et al. // *Chem. Eur. J.* – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 993–999.
195. *Yar M.* Bromoethylsulfonium Salt – A More Effective Annulation Agent for the Synthesis of 6- and 7-Membered 1,4-Heterocyclic Compounds / M. Yar, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal // *Org. Lett.* – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 257–260.
196. *Bornholdt J.* Synthesis of Enantiopure 3-Substituted Morpholines / J. Bornholdt, J. Felding, J. L. Kristensen // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75, № 21. – P. 7454–7457.
197. Concise Synthesis of 2,6-Disubstituted Morpholines by Cyclization of Epoxy Alcohols / D. Albanese, M. Salsa, D. Landini et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2007. – № 13. – P. 2107–2113.
198. Concise Synthesis of C2-Symmetrical 2,6-Disubstituted Morpholines by N → O Boc Migration under SL-PTC Conditions / D. Albanese, D. Landini, M. Penso et al. // *Org. Proc. Res. Dev.* – 2010. – Vol. 14, № 3. – P. 705–711.

199. A Straightforward Synthesis of Enantiopure 2,6-Disubstituted Morpholines by a Regioselective O-Protection/Activation Protocol / M. Penso, V. Lupi, D. Albanese et al. // *Synlett*. – 2008. – № 16. – P. 2451–2454.
200. Synthesis of 2,6-disubstituted morpholines through regioselective oxiranes ring opening by tosylamide under PTC conditions / V. Lupi, D. Albanese, D. Landini et al. // *Tetrahedron*. – 2004. – Vol. 60, № 51. – P. 11709–11718.
201. Albanese D. A practical approach to the synthesis of enantiomerically pure 2,6-disubstituted morpholines under phase transfer catalysis conditions / D. Albanese, F. Foschi, M. Penso // *Catal. Today*. – 2009. – Vol. 140, № 1–2. – P. 100–104.
202. Breuning M. Enantioselective total synthesis of the tricyclic 9-oxabispidine (1*R*,2*S*,9*S*)-11-methyl-13-oxa-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]tridecane / M. Breuning, M. Steiner // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2008. – Vol. 19, № 16. – P. 1978–1983.
203. Breuning M. Efficient One-Pot Synthesis of Enantiomerically Pure 2-(Hydroxymethyl) morpholines / M. Breuning, M. Winnacker, M. Steiner // *Eur. J. Org. Chem.* – 2007. – № 13. – P. 2100–2106.
204. Henegar K. E. Concise Synthesis of (*S*)-N-BOC-2-Hydroxymethylmorpholine and (*S*)-N-BOC-Morpholine-2-carboxylic Acid / K. E. Henegar // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73, № 9. – P. 3662–3665.
205. Bouchard J. M. Citalopram and viloxazine in the treatment of depression by means of slow drop infusion. A double-blind comparative trial / J. M. Bouchard, N. Strub, R. Nil // *J. Affect. Disord.* – 1997. – Vol. 46, № 1. – P. 51–58.
206. Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of thiophene analogues of viloxazine as potential antidepressant drugs / C. Corral, J. Lissavetzky, I. Manzanares et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 1999. – Vol. 7, № 7. – P. 1349–1359.
207. Syntheses of (±)-2-[(Inden-7-yl)oxy] methyl] morpholine Hydrochloride (YM-08054, Indeloxazine Hydrochloride) and Its Derivatives with Potential Cerebral-Activating and Antidepressive Properties / T. Kojima, K. Niigata, T. Fujikura et al. // *Chem. Pharm. Bull.* – 1985. – Vol. 33, № 9. – P. 3766–3774.
208. Binding of 2,4-disubstituted morpholines at human D₄ dopamine receptors / G. A. Showell, F. Emms, R. Marwood et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 6, № 1. – P. 1–8.
209. Design, synthesis, and preliminary biological evaluation of 2,3-dihydro-3-hydroxymethyl-1,4-benzoxazine derivatives / P.-F. Jiao, B.-X. Zhao, W.-W. Wang et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16, № 11. – P. 2862–2867.
210. First Use of HEH in Oxazine Synthesis: Hydroxy-Substituted 2*H*-1,4-Benzoxazine Derivatives / Q.-Y. Meng, Q. Liu, J. Li et al. // *Synlett*. – 2009. – № 20. – P. 3283–3286.
211. Struble J. R. Synthesis of an N-Mesityl Substituted Chiral Imidazolium Salt for NHC-Catalyzed Reactions / J. R. Struble, J. Kaeobamrung, J. W. Bode // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10, № 5. – P. 957–960.
212. A Novel Route Towards the Synthesis of Stereospecific N-Substituted Chiral Morpholines / R. J. Abdel-Jalil, S. T. Ali Shah, K. M. Khan, W. Voelter // *Lett. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 2, № 4. – P. 306–308.
213. Synthesis of cyclic allyl vinyl ethers using Pt(II)-catalyzed isomerization of oxo-alkynes / Z. Wang, X. Lin, R. L. Luck et al. // *Tetrahedron*. – 2009. – Vol. 65, № 13. – P. 2643–2648.
214. Dai L.-Z. A Gold(I)-Catalyzed Intramolecular Reaction of Propargylic/Homopropargylic Alcohols with Oxirane / L.-Z. Dai, M. Shi // *Chem. Eur. J.* – 2008. – Vol. 14, № 23. – P. 7011–7018.
215. Gold(I)-Catalyzed Cascade Cyclization of Allenyl Epoxides / M. A. Tarselli, J. L. Zuccarello, S. J. Lee, M. R. Gagn // *Org. Lett.* – 2009. – Vol. 11, № 15. – P. 3490–3492.
216. Ghorai M. K. Enantioselective Syntheses of Morpholines and Their Homologues via S_N₂-Type Ring Opening of Aziridines and Azetidines with Haloalcohols / M. K. Ghorai, D. Shukla, K. Das // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74, № 18. – P. 7013–7022.
217. Novel Synthesis of *cis*-3,5-Disubstituted Morpholine Derivatives / M. D'hooghe, T. Vanlangendonck, K. W. Törnroos, N. De Kimpe // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71, № 12. – P. 4678–4681.
218. Tandem Ring-Opening/Closing Reactions of N-Ts Aziridines and Aryl Propargyl Alcohols Promoted by t-BuOK / L. Wang, Q.-B. Liu, D.-S. Wang et al. // *Org. Lett.* – 2009. – Vol. 11, № 5. – P. 1119–1122.

- 219.** Alumina-Supported Cu(II), A Versatile and Recyclable Catalyst for Regioselective Ring Opening of Aziridines and Epoxides and Subsequent Cyclization to Functionalized 1,4-Benzoxazines and 1,4-Benzodioxanes / S. Bhadra, L. Adak, S. Samanta et al. // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75, № 24. – P. 8533–8541.
- 220.** Rao R.K. Highly Efficient Copper-Catalyzed Domino Ring Opening and Goldberg Coupling Cyclization for the Synthesis of 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzoxazines / R. K. Rao, A. B. Naidu, G. Sekar // *Org. Lett.* – 2009. – Vol. 11, № 9. – P. 1923–1926.
- 221.** Prasad D. J. C. An efficient copper-catalyzed synthesis of hexahydro-1H-phenothiazines / D. J. C. Prasad, G. Sekar // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – Vol. 7, № 24. – P. 5091–5097.
- 222.** Chouhan G. Domino Ring-Opening/Carboxamidation Reactions of N-Tosyl Aziridines and 2-Halophenols/Pyridinol: Efficient Synthesis of 1,4-Benzo- and Pyrido-oxazepinones / G. Chouhan, H. Alper // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, № 1. – P. 192–195.
- 223.** Ionescu M. Phenoxazines / M. Ionescu, H. Mantsch // *Adv. Heterocyclic Chem.* – 1967. – Vol. 8. – P. 83–113.
- 224.** Butenandt A. Über Ommochrome, XIX. Modellversuche zur Konstitution der Ommochrome: Anilinochinone als Zwischenstufen der Phenoxazonsynthese / A. Butenandt, E. Biekert, W. Schäfer // *Just. Lieb. Ann. Chem.* – 1960. – Vol. 632, № 1. – S. 143–157.
- 225.** Beecken H. Phenoxazine, IV: Über die Kondensation von Hydroxy-chinonen mit o-Phenylendiamin und o-Aminophenolen / H. Beecken, H. Musso // *Chem. Ber.* – 1961. – Vol. 94, № 3. – S. 601–613.
- 226.** Venkataraman K. The Chemistry of Synthetic Dyes / K. Venkataraman // Academic Press, New-York, 1952. – 1442 p.
- 227.** Howard H.T., Ramage G.R. Chemistry of Carbon Compounds / Editor E.H. Rodd, Elsevier, London, 1960, vol. IVc, p. 1535.
- 228.** Hollstein H. Actinomycin. Chemistry and mechanism of action / H. Hollstein // *Chem. Rev.* – 1974. – Vol. 74, № 6. – P. 625–652.
- 229.** Mital R. L. Synthesis of [1,4]benzoxazino[2,3-b]phenoxazines and [1,4]benzothiazino[2,3-b]phenothiazines / R. L. Mital, S. K. Jain // *J. Chem. Soc. (C)*. – 1971. – P. 1875–1878.
- 230.** Nozoe T. Cyclohepta[b][1,4]benzoxazine and related compounds – some novel aspects in troponoid chemistry / T. Nozoe // *Pure Appl. Chem.* – 1982. – Vol. 54, №.5. – P. 975–986.
- 231.** Nozoe T. Cyclohepta[b][1,4]benzoxazine and Its Related Compounds. Some Novel Aspects in Heterocyclic Chemistry / T. Nozoe // *Heterocycles*. – 1990. – Vol. 30, № 2. – P. 1263–1306.
- 232.** Brown D. W. The Synthesis of Reduced Phenoxazines as Potential Chain-Breaking Antioxidants / D. W. Brown, A. Ninan, M. Sainsbury // *Synthesis*. – 1997. – № 8. – P. 895–898.
- 233.** Lopez O. L. New cup-shaped α -cyclodextrin derivatives and a study of their catalytic properties in oxidation reactions / O. L. Lopez, L. Marinescu, M. Bols // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63, № 36. – P. 8872–8880.
- 234.** Новые достижения в синтезе оксоилиденпроизводных имидазола, 1,4-бензоксазина и хиноксалина / П. П. Муковоз, В. О. Козьминых, Е. А. Кириллова и др. // Новые направления в химии гетероциклических соединений : Междунар. науч.-техн. конф. : тез. докл. – Кисловодск, 2009. – С. 392–393.
- 235.** Трехкомпонентные гетероциклизации метилкетонов или алкилацетатов с диэтилоксалатом и бифункциональными ариламинами / В. О. Козьминых, Е. А. Кириллова, П. П. Муковоз и др. // Современные аспекты химии гетероциклов : IV Междунар. конф. : тез. докл. – Санкт-Петербург, 2010. – С. 287–289.
- 236.** Необычная реакция этилацетата с диэтилоксалатом и o-аминофенолом / П. П. Муковоз, И. П. Крохин, В. О. Козьминых, И. Н. Ноздрин // Современные аспекты химии гетероциклов : IV Междунар. конф. : тез. докл. – Санкт-Петербург, 2010. – С. 321–323.
- 237.** Гейн В. Л. Синтез и биологическая активность 3-ацилметил-6-сульфо-1,4-бензоксазин-2-онов / В. Л. Гейн, Н. А. Рассудихина // Новые направления в химии гетероциклических соединений : Междунар. науч.-техн. конф. : тез. докл. – Кисловодск, 2009. – С. 297.
- 238.** Гейн В. Л. Синтез и антибактериальная активность 6-этилсульфонил-3-ацилметил-1,4-бензоксазин-2-онов / В. Л. Гейн, Н. А. Рассудихина, Э. В. Воронина // *Хим.-фарм. журн.* – 2006. – Т. 40, вып. 10. – С. 32–33.
- 239.** Weidinger H. Synthesen mit Imidsäureestern, IV. Synthesen mit Oxaldiimid-säure-dialkylestern / H. Weidinger, J. Kranz // *Chem. Ber.* – 1964. – Vol. 97, № 6. – S. 1599–1608.

240. Three-component synthesis of 2-imino-1,4-benzoxazines / M. C. Garcia-Gonzalez, E. González-Zamora, R. Santillan et al. // *Tetrahedron*. – 2009. – Vol. 65, № 27. – P. 5337–5342.
241. Oxidative behaviour of 3-aryl-2H-1,4-benzoxazines / F. Chioccare, E. Ponsiglione, G. Prota, R. H. Thomson // *Tetrahedron*. – 1976. – Vol. 32, № 16. – P. 2033–2038.
242. MacKenzie N.E. New dyes based on 3-aryl-benzo- and -naphtho-1,4-thiazines / N. E. MacKenzie, R. H. Thomson, C. W. Greenhalgh // *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*. – 1980. – P. 2923–2932.
243. On the Synthesis and Characterization of 3-Arylamino-7-nitro-2H-1,4-benzoxazines / R. Barbieru, W. Grahn, H. Hartmann et al. // *Heterocycles*. – 2004. – Vol. 63, № 2. – P. 249–258.
244. Wu P. Synthesis of Novel 1,4-Benzoxazine-2,3-Dicarboximides from Maleic Anhydride and Substituted Aromatic Amines / P. Wu, Y. Hu // *Synth. Commun.* – 2008. – Vol. 39, № 1. – P. 70–84.
245. A New Synthesis of Novel Tricyclic 2(5H)-Furanone Heterocycles from 3,4,5-Trichloro-2(5H)-furanone / J. Ren, D.-D. Ma, Y. Sha et al. // *Heterocycles*. – 2010. – Vol. 81, № 6. – P. 1427–1434.
246. A microwave-assisted synthesis of triphenodioxazines [TPDOs] / M. NajeebUllah, D. W. Knight, M. A. Munawar et al. // *Tetrahedron*. – 2010. – Vol. 66, № 34. – P. 6761–6764.
247. 1,3-Benzoxazole-4-carbonitrile as a novel antifungal scaffold of β -1,6-glucan synthesis inhibitors / J.-I. Kuroyanagi, K. Kanai, Y. Sugimoto et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 18, № 21. – P. 7593–7606.
248. Synthesis and discovery of 2,3-dihydro-3,8-diphenylbenzo[1,4]oxazines as a novel class of potent cholesteryl ester transfer protein inhibitors / A. Wang, C. P. Prouty, P. D. Pelton et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, № 4. – P. 1432–1435.
249. Design, synthesis and biological evaluation of 2H-benzo[b][1,4] oxazine derivatives as hypoxia targeted compounds for cancer therapeutics / B. C. Das, A. V. Madhukumar, J. Anguiano, S. Mani // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, № 15. – P. 4204–4206.
250. Synthesis of 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxins and -oxazines via a Domino Wacker-Heck Reaction / L. G. Tietze, K. F. Wilckens, S. Yilmaz et al. // *Heterocycles*. – 2006. – Vol. 70, № 1. – P. 309–319.
251. Великородов А. В. Синтез новых карбаматных производных 1,4-бензоксазина / А. В. Великородов, Н. М. Имашева // *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений «Азотсодержащие гетероциклы»* (под ред. В. Г. Карцева). – М. : IBS Press, 2006. – Т. 2. – С. 70.
252. Synthesis of 3-Substituted and 2,3-Disubstituted-4H-1,4-Benzoxazines / C. Buon, L. Chacun-Lefèvre, R. Rabot et al. // *Tetrahedron*. – 2000. – Vol. 56, № 4. – P. 605–614.
253. Synthesis of substituted 3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazine as new scaffolds for potential bioactive compounds / N. Henry, I. Sánchez, A. Sabatié et al. // *Tetrahedron*. – 2006. – Vol. 62, № 10. – P. 2405–2412.
254. Синтез новых 2,3-дигидро-1H-пиридо[3,2,1-kl]феноксазинов / В. В. Жандарев, М. Е. Гошин, В. Н. Казин и др. // *Журн. орган. химии*. – 2007. – Т. 43, вып. 2. – С. 318–319.
255. Synthesis of substituted azine with the participation of 4-bromo-5-nitrophenalonitrile / I. G. Abramov, V. V. Zhandarev, A. V. Smirnov et al. // *Mendeleev Comm.* – 2002. – Vol. 12, № 3. – P. 120–121.
256. Hayakawa I. Synthesis and Antibacterial Activities of Substituted 7-Oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylic Acids / I. Hayakawa, T. Hiramitsu, Y. Tanaka // *Chem. Pharm. Bull.* – 1984. – Vol. 32, № 12. – P. 4907–4913.
257. Литвиненко С. В. Синтез, структура и химические свойства некоторых N-(3-хлор-2-хиноксалил)арилсульфонамидов / С. В. Литвиненко, В. И. Савич, Л. Д. Бобровник // *Химия гетероцикл. соед.* – 1994. – Т. 30, № 3. – С. 387–392.
258. Взаимодействие N-(3-хлорхиноксалин-2-ил)арилсульфонамидов с некоторыми 1,4- и 1,3-динуклеофилами / В. И. Савич, С. И. Шульга, Р. В. Кучер, М. А. Дзядык // *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений «Кислород- и серосодержащие гетероциклы»* (под ред. В. Г. Карцева). – М. : IBS Press, 2003. – Т. 2. – С. 182–183.
259. Synthesis and antioxidant activity of quinolinobenzothiazinones / M. Kumar, K. Sharma, R. M. Samarth, A. Kumar // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45, № 10. – P. 4467–4472.
260. Yamamoto M. Cyclisation of phenol- and enol-acetylenes: syntheses of 2,3-dihydro-2-methylene-1,4-benzodioxins and -1,4-benzoxazines / M. Yamamoto // *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*. – 1979. – P. 3161–3165.

- 261.** *Kundu N. G.* Palladium-Catalyzed Heteroannulation Leading to Heterocyclic Structures with Two Heteroatoms: A Highly Regio- and Stereoselective Synthesis of (*Z*)-4-Alkyl-2-alkyl(aryl)idene-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazines and (*Z*)-3-Alkyl(aryl)idene-4-tosyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazines / N. G. Kundu, G. Chaudhuri, A. Upadhyay // *J. Org. Chem.* – 2001. – Vol. 66, № 1. – P. 20–29.
- 262.** A New Synthesis of 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxine and 3,4-Dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazine Derivatives by Tandem Palladium-Catalyzed Oxidative Aminocarbonylation–Cyclization of 2-Prop-2-ynyloxyphenols and 2-Prop-2-ynyloxyanilines / B. Gabriele, G. Salerno, L. Veltri et al. // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71, № 20. – P. 7895–7898.
- 263.** An Alternative Synthesis of 2-Alkylidene-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazines by Intramolecular Gold-Catalyzed Hydroalkoxylation of 2-(Prop-2-yn-1-ylamino)phenols / A. M. Manzo, A. Perboni, G. Brogini, M. Rigamonti // *Synthesis.* – 2011. – № 1. – P. 127–132.
- 264.** *Majumdar K. C.* A new efficient method for the synthesis of 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazines via iodocyclization / K. C. Majumdar, K. Ray, S. Ponra // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 41. – P. 5437–5439.
- 265.** Totally regio- and stereoselective synthesis of (*E*)-3-arylidene-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazines under palladium catalyst / C. Chowdhury, K. Brahma, S. Mukherjee, A. K. Sasmal // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 21. – P. 2859–2861.
- 266.** *Parai M. K.* A convenient synthesis of chiral amino acid derived 3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]thiazines and antibiotic levofloxacin / M. K. Parai, G. Panda // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, № 33. – P. 4703–4705.
- 267.** *Мелкоян Ф. С.* Синтез 1,4-бензоксазинов и 1,4-бензтиазинов с использованием внутримолекулярной реакции Ульмана / Ф. С. Мелкоян, А. П. Топольян, А. В. Карчава // Основные тенденции развития химии в начале XXI века : междунар. науч.-техн. конф. : тез. докл. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 457.
- 268.** An efficient synthesis of enantiomerically pure aromatic-fused N-containing heterocycles from common chiral aziridines / J. C. Kim, H. G. Choi, M. S. Kim et al. // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66, № 40. – P. 8108–8114.
- 269.** *Yao W.* Unexpected Reactivity of *o*-Nitrosophenol with RCH₂Br: C–H Bond Cleavage and Annulation to Benzoxazoles and Benzoxazines (R = Alkynyl) / W. Yao, D. Huang // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, № 4. – P. 736–738.
- 270.** Novel long alkyl side chain benzo[a]phenoxazinium chlorides: synthesis, photophysical behaviour and DNA interaction / C. M. A. Alves, S. Naik, P. J. G. Coutinho et al. // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65, № 50. – P. 10441–10452.
- 271.** Discovery of Novel Benzo[a]phenoxazine SSJ-183 as a Drug Candidate for Malaria / J.-F. Ge, C. Arai, M. Yang et al. // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 1, № 7. – P. 360–364.
- 272.** Synthesis and structure of spirooxazines of the thieno[3,2-*b*]pyrroline series / V. Z. Shirinian, M. M. Krayushkin, D. M. Nikalin et al. // *Arkivoc.* – 2005. – Part (vii). – P. 72–81.
- 273.** One-Pot Synthesis of Photochromic 6'-Amino-Substituted Spirooxazines from 1-Nitroso-2-naphthol Zinc Chelate and Indoline Base / M.-L. Pang, H.-J. Zhang, P.-P. Liu et al. // *Synthesis.* – 2010. – № 20. – P. 3418–3422.
- 274.** Reductive N-alkylation of aromatic amines and nitro compounds with nitriles using polymethylhydrosiloxane / C. R. Reddy, K. Vijeender, P. Bibhuti Bhusan et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 15. – P. 2765–2768.
- 275.** MoO₂Cl₂(dmf)₂-Catalyzed Domino Reactions of ω -Nitro Alkenes to 3,4-Dihydro-2*H*-1,4-benzothiazines and Other Heterocycles / C. C. Malakar, E. Merisor, J. Conrad, U. Beifuss // *Synlett.* – 2010. – № 12. – P. 1766–1770.
- 276.** Synthesis of 2,6-disubstituted pyrido[2,3-*b*][1,4]oxazines / N. Nishiwaki, M. Hisaki, M. Ono, M. Ariga // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65, № 36. – P. 7403–7407.
- 277.** *Liu Z.* Efficient synthesis of 2,3-dihydro-1,4-benzoxazines via intramolecular copper-catalyzed O-arylation / Z. Liu, Y. Chen // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, № 27. – P. 3790–3793.
- 278.** Пат. 798326 Франция, МПК C07D 295/088. Production of morpholine vinyl ethers and *n*-bis morpholinium halides / Carbide & Carbon Chem. Corp. ; заявка FRD798326 ; заявл. 19.07.1934 ; опубл. 14.05.1936.

279. Пат. 462383 Англия, МКП C07D 295/088. Production of morpholine vinyl ethers and n-bis morpholinium halides / Carbide & Carbon Chem. Corp. ; заявка GB19350018381 ; заявл. 19.07.1934 ; опубл. 01.03.1937.
280. A Novel, Safe, and Robust Nitration Process for the Synthesis of 4-(4-Methoxy-3-nitrophenyl) morpholine / P. Zhang, A. Shankar, T. P. Cleary et al. // Org. Proc. Res. Dev. – 2007. – Vol. 11, № 5. – P. 861–864.
281. Dual Stereoselectivity in the Dialkylzinc Reaction Using (–)- β -Pinene Derived Amino Alcohol Chiral Auxiliaries / C. M. Binder, A. Bautista, M. Zaidlewicz et al. // J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 74, № 6. – P. 2337–2343.
282. Cope A. C. Preparation and Reactions of Quaternary Ammonium Salts Derived from *cis*-2,5-Bis-(hydroxymethyl)-tetrahydrofuran Ditosylate / A. C. Cope, E. E. Schweizer // J. Am. Chem. Soc. – 1959. – Vol. 81, № 17. – P. 4577–4583.
283. Du M. Novel Hybrid Morpholino-Glycopeptides with the Amino Acid Nitrogen Replacing C-3 of the Pyranose Ring / M. Du, O. Hindsgaul // Synlett. – 1997. – № 4. – P. 395–397.
284. Uhlmann E. Antisense oligonucleotides: a new therapeutic principle / E. Uhlmann, A. Peyman // Chem. Rev. – 1990. – Vol. 90, № 4. – P. 543–584.
285. Parallel synthesis of cyclic sugar amino acid/amino acid hybrid molecules / R. M. van Well, H. S. Overkleeft, M. Overhand et al. // Tetrahedron Lett. – 2000. – Vol. 41, № 48. – P. 9331–9335.
286. Synthesis and Structural Analysis of Cyclic Oligomers Consisting of Furanoid and Pyranoid-Sugar Amino Acids / R. M. van Well, L. Marinelli, K. Erkelens et al. // Eur. J. Org. Chem. – 2003. – № 12. – P. 2303–2313.
287. Fairbanks A. J. Synthesis of 5-epihydantocidin from *D*-Ribose / A. J. Fairbanks, G. W. J. Fleet // Tetrahedron. – 1995. – Vol. 51, № 13. – P. 3881–3894.
288. The Use of a Mannitol-Derived Fused Oxacycle as a Combinatorial Scaffold / M. S. M. Timmer, M. Verdoes, L. A. J. M. Sliedregt et al. // J. Org. Chem. – 2003. – Vol. 68, № 24. – P. 9406–9411.
289. Original Synthesis of Linear, Branched and Cyclic Oligoglycerol Standards / S. Cassel, C. Debaig, T. Benvegnu et al. // Eur. J. Org. Chem. – 2001. – № 5. – P. 875–896.
290. Synthesis and Application of Carbohydrate-Derived Morpholine Amino Acids / G. M. Grotenbreg, A. E. Christina, A. E. M. Buizert et al. // J. Org. Chem. – 2004. – Vol. 69, № 24. – P. 8331–8339.
291. Clark S. M. Synthetic entry to functionalised morpholines and [1,4]-oxazepanes via reductive amination reactions of carbohydrate derived dialdehydes / S. M. Clark, H. M. I. Osborn // Tetrahedron: Asymmetry. – 2004. – Vol. 15, № 22. – P. 3643–3652.
292. Asymmetric Synthesis of 1-(2- and 3-Haloalkyl)azetidin-2-ones as Precursors for Novel Piperazine, Morpholine, and 1,4-Diazepane Annulated Beta-Lactams / W. Van Brabandt, M. Vanwalleghe, M. D'hooghe, N. De Kimpe // J. Org. Chem. – 2006. – Vol. 71, № 18. – P. 7083–7086.
293. Synthesis and cytotoxic evaluation of *cis*-locked and constrained analogues of combretastatin and combretastatin A4 / M. Lorion, V. Agouridas, A. Couture et al. // Tetrahedron Lett. – 2010. – Vol. 51, № 39. – P. 5146–5149.
294. Goubert M. A flexible route to new spirodioxanes, oxathianes, and morpholines / M. Goubert, I. Canet, M.-E. Sinibaldi // Tetrahedron. – 2009. – Vol. 65, № 21. – P. 4182–4189.
295. Scarpi D. N-Substituent effects on the diethylzinc addition to benzaldehyde catalysed by bicyclic 1,4-amino alcohols / D. Scarpi, E. G. Occhiato, A. Guarna // Tetrahedron: Asymmetry. – 2009. – Vol. 20, № 3. – P. 340–350.
296. Symmetry-Assisted Synthesis of C_2 -Symmetric *trans*- α,α' -Bis(hydroxymethyl)pyrrolidine and -piperidine Derivatives via Double Sharpless Asymmetric Dihydroxylation of α,ω -Terminal Dienes / H. Takahata, S. Takahashi, S.-I. Kouno, T. Momose // J. Org. Chem. – 1998. – Vol. 63, № 7. – P. 2224–2231.
297. Becker H. A New Ligand Class for the Asymmetric Dihydroxylation of Olefins / H. Becker, K. B. Sharpless // Angew. Chem. Int. Ed. – 1996. – Vol. 35, № 4. – P. 448–451.
298. Barluenga J. Mercurated Derivatives of Morpholine, Tetrahydro-1,4-thiazine, and Hexahydropyrazine. Synthesis of Substituted Morpholines, Unsaturated Aminoethers, Aminoethers, and Diamines / J. Barluenga, C. Najera, M. Yus // Synthesis. – 1978. – № 12. – P. 911–914.
299. Revesz L. Synthesis of novel piperazine based building blocks: 3,7,9-triazabicyclo[3.3.1]nonane, 3,6,8-triazabicyclo[3.2.2]nonane, 3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonane and 3-oxa-6,8-

diazabicyclo[3.2.2]nonane / L. Revesz, E. Blum, R. Wicki // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46, № 33. – P. 5577–5580.

300. Dave R. Facile Route to 3,5-Disubstituted Morpholines: Enantioselective Synthesis of O-Protected trans-3,5-Bis(hydroxymethyl)morpholines / R. Dave, N. A. Sasaki // *Org. Lett.* – 2004. – Vol. 6, № 1. – P. 15–18.

301. Enantiopure 1,5-Diols from Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation. Useful Synthetic Intermediates for the Preparation of Chiral Heterocycles / K. Leijondahl, L. Boren, R. Braun, J.-E. Backvall // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10, № 10. – P. 2027–2030.

302. A new route to some enantiomerically pure substituted morpholines from *D*-ribono- and *D*-gulono-1,4-lactones / K. Bennis, P. Calinaud, J. Gelas, M. Ghobsi // *Carbohydr. Res.* – 1994. – Vol. 264, № 1. – P. 33–44.

303. Rh(II)-Catalysed reactions of 2*H*-azirines with ethyl 2-acyl-2-diazoacetates. Synthesis of novel photochromic oxazines / V. A. Khlebnikov, M. S. Novikov, A. F. Khlebnikov, N. V. Rostovskii // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, № 47. – P. 6509–6511.

304. 2-Iodoxybenzoic acid (IBX): an efficient hypervalent iodine reagent / V. Satam, A. Harad, R. Rajule, H. Pati // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66, № 39. – P. 7659–7706.

305. Nicolaou K. C. New Synthetic Technology for the Rapid Construction of Novel Heterocycles – Part 1: The Reaction of Dess-Martin Periodinane with Anilides and Related Compounds / K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2000. – Vol. 39, № 3. – P. 622–625.

306. Hong W. P. Baylis-Hillman Route to Several Quinolone Antibiotic Intermediates / W. P. Hong, K.-J. Lee // *Synthesis.* – 2006. – № 6. – P. 963–968.

307. Tandon V. K. Facile and Efficient Synthesis of Novel Oxazine, Oxazepine and Phenoxazine of Chromenones Fused with 1,4-Naphthoquinone / V. K. Tandon, H. K. Maurya // *Heterocycles.* – 2009. – Vol. 77, № 1. – P. 611–615.

308. Selective transannular ring transformations in azirino-fused eight-membered O,N- or S,N-heterocycles / A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov, E. Y. Shinkevich, D. Vidovic // *Org. Biomol. Chem.* – 2005. – Vol. 3, № 22. – P. 4040–4042.

309. Regiospecific Synthesis of Unsubstituted Basic Skeletons of Heterocycles Containing Nitrogen Neighboring an Aromatic Ring by the Reductive Ring Expansion Reaction Using Diisobutylaluminum Hydride / H. Cho, Y. Iwama, K. Sugimoto et al. // *Heterocycles.* – 2009. – Vol. 78, № 5. – P. 1183–1190.

310. Langeron M. Novel 1,4-benzoxazine derivatives of pharmacological interest. Electrochemical and chemical syntheses / M. Langeron, H. Dupuy, M.-B. Fleury // *Tetrahedron.* – 1995. – Vol. 51, № 17. – P. 4953–4968.

311. First *In Vivo* Evaluation of a New Morpholine Analog / M. Altamura, A. Guidi, F. Pasqui et al. // *Lett. Drug Des. Discov.* – 2007. – Vol. 4, № 7. – P. 520–523.

312. Palladium-Catalyzed Double and Single Carbonylations of β -Amino Alcohols. Selective Synthesis of Morpholine-2,3-diones and Oxazolidin-2-ones and Applications for Synthesis of α -Oxo Carboxylic Acids / Y. Imada, Y. Mitsue, K. Ike et al. // *Bull. Chem. Soc. Jap.* – 1996. – Vol. 69, № 7. – P. 2079–2090.

313. Conformationally restrained analogues of sympathomimetic catecholamines: Synthesis and adrenergic activity of 5,6- and 6,7-dihydroxy-3,4-dihydrospiro[naphthalen-1(2*H*)-2',5'-morpholines] / A. Balsamo, A. Lapucci, C. Manera et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 37, № 1. – P. 11–22.

314. Stereoselective synthesis of 2,6-disubstituted morpholines from chiral non-racemic lactams / E. Bouron, G. Goussard, C. Marchand et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40, № 40. – P. 7227–7230.

315. Design and synthesis of a functionally selective D3 agonist and its *in vivo* delivery via the intranasal route / J. Blagg, C. M. N. Allerton, D. V. J. Batchelor et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17, № 24. – P. 6691–6696.

316. Diastereocontrolled Strecker reaction using (*S*)-5-phenylmorpholin-2-one / L. M. Harwood, M. G. B. Drew, D. J. Hughes, R. J. Vickers // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 2001. – № 14. – P. 1581–1583.

317. Jain R. P. Asymmetric Synthesis of (+)-Negamycin / R. P. Jain, R. M. Williams // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67, № 18. – P. 6361–6365.

318. Moghaddam F. M. Water Promoted Michael Addition of Secondary Amines to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds Under Microwave Irradiation / F. M. Moghaddam, M. Mohammadi, A. Hosseinnia // *Synth. Commun.* – 2000. – Vol. 30, № 4. – P. 643–650.

319. *El Ashry E. S. H.* Microwave Irradiation for Accelerating Organic Reactions – Part II: Six-, Seven-Membered, Spiro, and Fused Heterocycles / E. S. H. El Ashry, A. A. Kassem, E. Ramadan // *Adv. Het. Chem.* – 2006. – Vol. 90. – P. 1–123.
320. *Yadav J. S.* Microwave-assisted efficient synthesis of N-arylamines in dry media / J. S. Yadav, B. V. S. Reddy // *Green Chem.* – 2000. – Vol. 2, № 3. – P. 115–116.
321. Синтез N-замещенных оксазолидинов и морфолинов / А. М. Маггеррамов, М. Н. Маггеррамов, Х. А. Махмудова, Г. И. Ализаде // *Журн. прикладной химии.* – 2005. – Т. 78, № 8. – С. 1324–1328.
322. Новые производные морфолина / Э. Г. Месропян, Г. Б. Амбарцумян, А. А. Аветисян и др. // *Химия гетероцикл. соед.* – 2005. – № 11. – С. 1691–1692.
323. Synthesis of Chiral Nitroxides and an Unusual Racemization Reaction / S. D. Rychnovsky, T. Beauchamp, R. Vaidyanathan, T. Kwan // *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 63, № 18. – P. 6363–6374.
324. Understanding the Origin of Unusual Stepwise Hydrogenation Kinetics in the Synthesis of the 3-(4-Fluorophenyl)morpholine Moiety of NK1 Receptor Antagonist Aprepitant / K. M. J. Brands, S. W. Krska, T. Rosner et al. // *Org. Proc. Res. Dev.* – 2006. – Vol. 10, № 1. – P. 109–117.
325. Asymmetric metal-free synthesis of fluoroquinolones by organocatalytic hydrogenation / M. Rueping, M. Stoeckel, E. Sugiono, T. Theissmann // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66, № 33. – P. 6565–6568.
326. Asymmetric Synthesis of (+)-Hypusine / R. P. Jain, B. K. Albrecht, D. E. DeMong, R. M. Williams // *Org. Lett.* – 2001. – Vol. 3, № 26. – P. 4287–4289.
327. The rapid synthesis of thiomorpholides by Willgerodt-Kindler reaction under microwave heating / M. Nooshabadi, K. Aghapoor, H. R. Darabi, M. M. Mojtahedi // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40, № 42. – P. 7549–7552.
328. Green protocol for Willgerodt-Kindler transformation using [bmim]BF₄ ionic medium / J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. Kondaji et al. // *J. Mol. Cat., A.* – 2007. – Vol. 266, № 1-2. – P. 249–253.
329. Stereoselective synthesis of substituted 1,2-ethylenediaziridines and their use as ligands in palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation / A. Gualandi, F. Manoni, M. Monari, D. Savoia // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66, № 3. – P. 715–720.
330. *Aoyagi Y.* Stereocontrolled Asymmetric Synthesis of α -Hydroxy- β -amino Acids. A Stereodivergent Approach / Y. Aoyagi, R. P. Jain, R. M. Williams // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – Vol. 123, № 15. – P. 3472–3477.
331. Synthesis, Radiosynthesis, and Biological Evaluation of Carbon-11 and Fluorine-18 Labeled Reboxetine Analogues: Potential Positron Emission Tomography Radioligands for in Vivo Imaging of the Norepinephrine Transporter / F. Zeng, J. Mun, N. Jarkas et al. // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52, № 1. – P. 62–73.
332. Stereoselective synthesis of (2*S*,3*R*)- and (2*R*,3*S*)-iodoreboxetine; potential SPECT imaging agents for the noradrenaline transporter / N. K. Jobson, R. Spike, A. R. Crawford et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2008. – Vol. 6, № 13. – P. 2369–2376.
333. *Gros P. C.* Concomitant morpholine ring contraction and pyridine lithiation in 4-morpholinopyridine: straightforward access to N-pyridyl oxazolidines / P. C. Gros, A. Doudouh, C. Woltermann // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 32. – P. 4717–4719.
334. *Furukawa M.* Mechanism for the Reaction of Sodium Benzylthiosulfate with Morpholine / M. Furukawa, K. Shiraishi, S. Hayashi // *Chem. Pharm. Bull.* – 1972. – Vol. 20, № 11. – P. 2315–2319.
335. *Goodman S. N.* Enantiopure β -Hydroxy Morpholine Amides from Terminal Epoxides by Carbonylation at 1 atm / S. N. Goodman, E. N. Jacobsen // *Angew. Chem.* – 2002. – Vol. 114, № 24. – P. 4897–4899.
336. Preparation of Chiral, C-Protected α -Amino Aldehydes of High Optical Purity and Their Use as Condensation Components in a Linear Synthesis Strategy / A. G. Myers, D. W. Kung, B. Zhong // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – Vol. 121, № 36. – P. 8401–8402.
337. *Myers A. G.* A Concise, Stereocontrolled Synthesis of (–)-Saframycin A by the Directed Condensation of α -Amino Aldehyde Precursors / A. G. Myers, D. W. Kung // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – Vol. 121, № 46. – P. 10828–10829.
338. An Improved Synthesis of Optically Pure 4-Boc-5,6-Diphenylmorpholin-2-one and 4-Cbz-5,6-Diphenylmorpholin-2-one / K. A. Dastlik, U. Sundermeier, D. M. Johns et al. // *Synlett.* – 2005. – № 4. – P. 693–696.

339. Electrophilic glycines: new and versatile templates for asymmetric amino acid synthesis / P. J. Sinclair, D. Zhai, J. Reibenspies, R. M. Williams // *J. Am. Chem. Soc.* – 1986. – Vol. 108, № 5. – P. 1103–1104.
340. Practical asymmetric syntheses of α -amino acids through carbon-carbon bond constructions on electrophilic glycine templates / R. M. Williams, P. J. Sinclair, D. Zhai, D. Chen // *J. Am. Chem. Soc.* – 1988. – Vol. 110, № 5. – P. 1547–1557.
341. *Dellaria J. F.* Stereoselective alkylation of chiral glycine enolate synthons. The enantioselective synthesis of α -amino acid derivatives / J. F. Dellaria, B. D. Santarsiero // *Tetrahedron Lett.* – 1988. – Vol. 29, № 47. – P. 6079–6082.
342. Synthesis of Optically Active α -Arylglycines: Stereoselective Mannich-Type Reaction with a New Chiral Template / S. Tohma, A. Endo, T. Kan, T. Fukuyama // *Synlett.* – 2001. – № 7. – P. 1179–1181.
343. *Vernier J. M.* Synthesis of optically active arylglycines by photolysis of optically active (β -hydroxyamino) carbene-chromium(0) complexes / J. M. Vernier, L. S. Hegedus, D. B. Miller // *J. Org. Chem.* – 1992. – Vol. 57, № 25. – P. 6914–6920.
344. New Chiral Didehydroamino Acid Derivatives from a Cyclic Glycine Template with 3,6-Dihydro-2H-1,4-oxazin-2-one Structure: Applications to the Asymmetric Synthesis of Nonproteinogenic α -Amino Acids / R. Chinchilla, L. R. Falvello, N. Galindo, C. Nájera // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 10. – P. 3034–3041.
345. *Bender D. M.* An Efficient Synthesis of (*S*)-*m*-Tyrosine / D. M. Bender, R. M. Williams // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62, № 19. – P. 6690–6691.
346. *Williams R. M.* Asymmetric synthesis of monosubstituted and α,α -disubstituted α -amino acids via diastereoselective glycine enolate alkylations / R. M. Williams, Myeong Nyeo Im // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991. – Vol. 113, № 24. – P. 9276–9286.
347. An Efficient Entry to Optically Active *anti*- and *syn*- β -Amino- α -trifluoromethyl Alcohols / S. Fustero, L. Albert, J. L. Aceña et al. // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10, № 4. – P. 605–608.
348. Simple and Efficient One Pot Synthetic Protocol to Construct Morpholin-2-ones / G. S. Yellol, D. K. Mohapatra, M. K. Gurjar, C.-M. Sun // *Heterocycles.* – 2010. – Vol. 82, № 1. – P. 431–439.
349. Синтез и внутримолекулярная гетероциклизация производных эфедриновых алкалоидов / О. А. Нуркенов, А. М. Газалиев, А. Б. Букеева и др. // *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений «Азотистые гетероциклы и алкалоиды»* (под ред. В. Г. Карцева, Г. А. Толстикова). – М.: Иридиум-пресс, 2001. – Т 1. – С. 449–451.
350. Сравнительная антимикробная активность некоторых соединений хиноксалина, 1,4-бензоксазина и их азааналогов / И. В. Машевская, И. А. Толмачев, Э. В. Воронова и др. // *Хим.-фарм. журн.* – 2002. – Т. 36, № 2. – С. 33–35.
351. Synthesis and SAR studies of 1,4-benzoxazine MenB inhibitors: Novel antibacterial agents against *Mycobacterium tuberculosis* / X. Li, N. Liu, H. Zhang et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, № 21. – P. 6306–6309.
352. *Гейн В. Л.* Синтез и антибактериальная активность 6-этилсульфонил-3-ацилметилена-1,4-бензоксазин-2-онов / В. Л. Гейн, Н. А. Рассудихина, Е. В. Воронина // *Хим.-фарм. журн.* – 2006. – Т. 40, № 10. – С. 32–33.
353. Синтез и антибактериальная активность замещенных бензоксазинов и хиноксалинов / А. В. Бабенышева, Н. А. Лисовская, И. О. Белевич, Н. Ю. Лисовенко // *Хим.-фарм. журн.* – 2006. – Т. 40, № 11. – С. 31–32.
354. Synthesis of (*Z*)-3-Benzylidene-3,4-dihydro-2-oxo-2H-1,4-benzoxazine-5-carboxylic Acid, a Naturally Occurring Inhibitor of Glutathione S-Transferase / T. R. Kelly, C. Martinez, R. J. Mears // *Heterocycles.* – 1997. – Vol. 45, № 1. – P. 87–93.
355. Пат. 6649610 США, МПК A61K 31/535, C07D 265/36, C07D 498/02. 2-Oxo-1,4-benzoxazine compounds for treatment of tuberculosis / D. H. Miles, O. P. Krasnykh, N. Saleh et al. – № 10/153111; заявл. 22.05.2002; опубл. 18.11.2003.
356. *Angle S. R.* Stereoselective synthesis of substituted pipecolic acids / S. R. Angle, D. O. Arnaiz // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – Vol. 30, № 5. – P. 515–518.
357. *Chen X.* Synthetic Studies on Ecteinascidin 743 (Et 743): Asymmetric Synthesis of a Highly Oxygenated Tetrahydroisoquinoline via a Key Phenolic Mannich Reaction / X. Chen, J. Chen, J. Zhu // *Synthesis.* – 2006. – № 23. – P. 4081–4086.

358. A Simple Chiral Template for the Synthesis of Fuctionalized α -Arylglycine Derivatives / H. Nakata, T. Imai, S. Yokoshima, T. Fukuyama // *Heterocycles*. – 2008. – Vol. 76, № 1. – P. 747–757.
359. Asymmetric Synthesis of N-*tert*-butoxycarbonyl α -amino acids. Synthesis of (5*S*,6*R*)-4-*tert*-butoxycarbonyl-5,6-diphenylmorpholin-2-one / R. M. Williams, P. J. Sinclair, D. E. DeMong et al. // *Org. Synth.* – 2003. – Vol. 80. – P. 18.
360. Berkowitz D. B. A new retro-aza-ene reaction: formal reductive amination of an α -keto acid to an α -amino acid / D. B. Berkowitz, W. B. Schweizer // *Tetrahedron*. – 1992. – Vol. 48, № 9. – P. 1715–1728.
361. A Novel Protocol for Selective Construction of Morpholin-2-one and Morpholin-3-one Heterocycles from Aminoethanol with Divinyl Fumarate / Q.-Y. Zhang, J.-M. Xu, W.-Q. Chen et al. // *Synlett*. – 2008. – № 5. – P. 679–682.
362. Vigneron J. P. Synthese asymetrique de l'acide aspartique optiquement pur / J. P. Vigneron, H. Kagan, A. Horeau // *Tetrahedron Lett.* – 1968. – Vol. 9, № 54. – P. 5681–5683.
363. Corey E. J. Asymmetric synthesis of α -amino acids. I. A new approach / E. J. Corey, R. J. McCaully, H. S. Sachdev // *J. Am. Chem. Soc.* – 1970. – Vol. 92, № 8. – P. 2476–2488.
364. A novel synthetic route to morpholin-2,3-diones from 2-aminoalcohols / L. M. Harwood, T. T. Tucker, R. Angell, H. Finch // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37, № 24. – P. 4217–4220.
365. Yamazaki S. Efficient synthesis of heterocyclic compounds using ethenetricarboxylic acid diesters / S. Yamazaki, Y. Iwata, Y. Fukushima // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – Vol. 7, № 4. – P. 655–659.
366. Кулаков И. В. Синтез, строение, химические превращения и биологическая активность новых азот- и серосодержащих полифункциональных производных некоторых алкалоидов, моносахаридов и гетероциклов : автореф. дисс. ... докт. хим. наук : 02.00.03, 02.00.10 / И. В. Кулаков. – Караганда, Республика Казахстан, 2010. – 47 с.
367. Jiang B. Catalytic Diastereoselective Pauson–Khand Reaction: an Efficient Route to Enantiopure Cyclopenta[c]proline Derivatives / B. Jiang, M. Xu // *Org. Lett.* – 2002. – Vol. 4, № 23. – P. 4077–4080.
368. Фазылов С. Д. Гетероциклические производные эфедриновых алкалоидов / С. Д. Фазылов, А. М. Газалиев, О. А. Нуркенов // *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений «Кислород- и серосодержащие гетероциклы»* (под ред. В. Г. Карцева). – М. : IBS Press, 2003. – Т. 2. – С. 214–215.
369. Preparation and diastereoselective methylation of enantiopure (*S*)-4-(1-phenylethyl)-1,4-oxazin-2-ones / M. Sosa-Rivadeneira, L. Quintero, C. Anaya de Parrodi, S. Bernès et al. // *Arkivoc*. – 2003. – Part (xi). – P. 61–71.
370. Synthesis of chiral ligands containing the N-(*S*)- α -phenylethyl group and their evaluation as activators in the enantioselective addition of Et₂Zn to benzaldehyde / V. M. Mastranzo, E. Santacruz, G. Huelgas et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2006. – Vol. 17, № 11. – P. 1663–1670.
371. Stanković S. Microwave-assisted regioselective ring opening of non-activated aziridines by lithium aluminium hydride / S. Stanković, M. D'hooghe, N. De Kimpe // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – Vol. 8, № 19. – P. 4266–4273.
372. Isocyanide based multicomponent reactions of oxazolidines and related systems / R. W. Waller, L. J. Diorazio, B. A. Taylor et al. // *Tetrahedron*. – 2010. – Vol. 66, № 33. – P. 6496–6507.
373. Neelakantan L. Asymmetric synthesis. I. Synthesis and absolute configuration of α -aminoalkanesulfonates derived from (-)-ephedrine and aromatic aldehyde bisulfites / L. Neelakantan // *J. Org. Chem.* – 1971. – Vol. 36, № 16. – P. 2253–2256.
374. Майданова А. В. Взаимодействие аминов с метилдизаоацетатом в присутствии Ru₂(OAc)₄Cl / А. В. Майданова, Р. М. Султанова // *Всерос. конф. по орган. химии : тез. докл.* – Москва, 2009. – С. 273.
375. An enantioselective synthesis of the Williams glycine template / A. M. C. H. van den Nieuwendijk, E. G. J. C. Warmerdam, J. Brussee, A. van der Gen // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1995. – Vol. 6, № 3. – P. 801–806.
376. Tayama E. Resolution of nitrogen-centered chiral tetraalkylammonium salts: application to [1,2] Stevens rearrangements with N-to-C chirality transmission / E. Tayama, S. Otoyama, H. Tanaka // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2009. – Vol. 20, № 22. – P. 2600–2608.

377. Synthesis of hybrid 1,2,3-triazolo- δ -lactams/lactones using Huisgen [3+2] cycloaddition 'click-chemistry' in water / I. Kumar, S. Rana, J. W. Cho, C. V. Rode // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 352–355.
378. Циклізація аміноетиллових естерів α,β -ненасичених карбонових кислот галогенідами меркурію / Ю. І. Фаринюк, М. Ю. Онисько, В. Г. Лендел, Ю. І. Геваза // XXII Укр. конф. з орган. хімії : тез. доп. – Ужгород, 2010. – С. 263.
379. Взаимодействие фенилглицидилового эфира с некоторыми аминокислотами / Г. Б. Амбарцумян, Э. Г. Месропян, А. А. Аветисян др. // Уч. зап. Ереванск. гос. ун-та. – 2004. – № 3. – С. 153–156.
380. Catalyst controlled diastereoselective N-alkylations of α -amino esters / B. M. Trost, T. L. Calkins, C. Oertelt, J. Zambrano // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, № 13. – P. 1713–1716.
381. Mysyk D. D. Morpholin-2-one Substitutes Based on 9-Oxiranylmethyl-9H-carbazole and Glycine / D. D. Mysyk, I. V. Vetrov // *Chemistry of nitrogen containing heterocycles : 5th Intern. conf.* – Kharkov, 2009. – P. 103.
382. Louaisil N. Highly stereoselective synthesis of new α -amino- β -hydroxy six-membered heterocyclic phosphonic acids, serine analogues / N. Louaisil, N. Rabasso, A. Fadel // *Tetrahedron*. – 2009. – Vol. 65, № 41. – P. 8587–8595.
383. A Novel Δ -Thiolactone Scaffold by a Versatile Intramolecular Multicomponent Reaction / S. Srivastava, B. Beck, E. Herdtweck et al. // *Heterocycles*. – 2009. – Vol. 77, № 2. – P. 731–738.
384. An Efficient Synthesis of Morpholin-2-one Derivatives Using Glycolaldehyde Dimer by the Ugi Multicomponent Reaction / Y. B. Kim, E. H. Choi, G. Keum et al. // *Org. Lett.* – 2001. – Vol. 3, № 26. – P. 4149–4152.
385. Bihel F. Novel synthesis of 3,4-dihydro-5-bromo[1,4]oxazin-2-one derivatives, new protease inhibitor scaffold / F. Bihel, J.-L. Kraus // *Org. Biomol. Chem.* – 2003. – Vol. 1, № 5. – P. 793–799.
386. Regio- and stereoselectivity of the formation of 1,3-oxazolidines in the reaction of 1-ephedrine with phenylglyoxal. Unexpected rearrangement of 2-benzoyl-3,4-dimethyl-5-phenyl-1,3-oxazolidine to 4,5-dimethyl-3,6-diphenylmorpholin-2-one / F. Polyak, T. Dorofeeva, G. Zelchans, G. Shustov // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37, № 45. – P. 8223–8226.
387. Vasylyev M. Synthesis of Morpholin-2-ones by Chemoselective Intramolecular Rhodium-Catalyzed Reductive Ring Expansion of Oxazolidines / M. Vasylyev, H. Alper // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10, № 7. – P. 1357–1359.
388. Pigza J. A. Oxazoline–Oxazinone Oxidative Rearrangement. Divergent Syntheses of (2*S*,3*S*)-4,4,4-Trifluorovaline and (2*S*,4*S*)-5,5,5-Trifluoroleucine / J. A. Pigza, T. Quach, T. F. Molinski // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74, № 15. – P. 5510–5515.
389. Shafer C. M. Oxidative Rearrangement of 2-Substituted Oxazolines. A Novel Entry to 5,6-Dihydro-2*H*-1,4-oxazin-2-ones and Morpholin-2-ones / C. M. Shafer, T. F. Molinski // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 61, № 6. – P. 2044–2050.
390. A selective, sensitive probe for mercury(II) ions based on oxazine-thione / Q.-Q. Zhang, J.-F. Ge, Q.-F. Xu et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52, № 5. – P. 595–597.
391. Lee Y. M. (*S*)-Mandelate-Mediated Dynamic Kinetic Resolution of α -Bromo Esters for Asymmetric Syntheses of Aminoflavones, Dihydroquinoxalinones and Dihydrobenzoxazinones / Y. M. Lee, Y. S. Park // *Heterocycles*. – 2009. – Vol. 78, № 9. – P. 2233–2244.
392. Zidar N. A convenient synthesis of 3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-ones / N. Zidar, D. Kikelj // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol. 64, № 24. – P. 5756–5761.
393. Williams R. M. Versatile, stereocontrolled, asymmetric synthesis of E-vinyl glycine derivatives / R. M. Williams, W. Zhai // *Tetrahedron*. – 1988. – Vol. 44, № 17. – P. 5425–5430.
394. Williams R. M. Asymmetric synthesis of arylglycines / R. M. Williams, J. A. Hendrix // *J. Org. Chem.* – 1990. – Vol. 55, № 12. – P. 3723–3728.
395. Williams R. M. Asymmetric synthesis of (*R*)- and (*S*)-[2-²H₁]glycine / R. M. Williams, D. Zhai, P. J. Sinclair // *J. Org. Chem.* – 1986. – Vol. 51, № 25. – P. 5021–5022.
396. Williams R. M. Asymmetric synthesis of α -amino acids: Comparison of enolate vs. cation functionalization of N-BOC-5,6-diphenyl-2,3,5,6-tetrahydro-4*H*-1,4-oxazin-2-ones / R. M. Williams, M.-N. Im // *Tetrahedron Lett.* – 1988. – Vol. 29, № 47. – P. 6075–6078.
397. Chirally templated boronic acid Mannich reaction in the synthesis of optically active α -amino acids / G. S. Currie, M. G. B. Drew, L. M. Harwood et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. – 2000. – № 17. – P. 2982–2990.

398. Stereoselective Synthesis of (2*R*,5*R*)- and (2*S*,5*R*)-5-Hydroxylysine / A. M. C. H. van den Nieuwendijk, N. M. A. J. Kriek, J. Brussee et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2000. – № 22. – P. 3683–3691.
399. Synthesis of reduced collagen crosslinks / A. M. C. H. van den Nieuwendijk, J. C. J. Benningshof, V. Wegmann et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1999. – Vol. 9, № 12. – P. 1673–1676.
400. Zhai D. Alkynylation of mixed acetals with organotin acetylides / D. Zhai, W. Zhai, R. M. Williams // *J. Am. Chem. Soc.* – 1988. – Vol. 110, № 8. – P. 2501–2505.
401. Asymmetric [1,3]-dipolar cycloaddition reactions: synthesis of highly substituted proline derivatives / R. M. Williams, W. Zhai, D. J. Aldous, S. C. Aldous // *J. Org. Chem.* – 1992. – Vol. 57, № 24. – P. 6527–6532.
402. Harwood L. M. Enantiocontrolled construction of bicyclic proline derivatives via one-pot generation and intramolecular trapping of chiral stabilised azomethine ylids / L. M. Harwood, I. A. Lilley // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – Vol. 34, № 3. – P. 537–540.
403. Diastereoselective Synthesis of β -Substituted- α,γ -Diaminobutyric Acids and Pyrrolidines Containing Multichiral Centers / Y. Huang, Q. Li, T.-L. Liu, P.-F. Xu // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74, № 3. – P. 1252–1258.
404. Tang G. Asymmetric Strecker reaction of γ -keto acids. Facile entry to α -substituted and α,γ -disubstituted glutamic acids / G. Tang, H. Tian, D. Ma // *Tetrahedron.* – 2004. – Vol. 60, № 46. – P. 10547–10552.
405. Williams R. M. Asymmetric synthesis of β -carboxyaspartic acid / R. M. Williams, P. J. Sinclair, W. Zhai // *J. Am. Chem. Soc.* – 1988. – Vol. 110, № 2. – P. 482–483.
406. Williams R. M. Asymmetric synthesis of S-(–)-cucurbitine / R. M. Williams, G. J. Fegley // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – Vol. 33, № 45. – P. 6755–6758.
407. Synthesis of the Four Stereoisomers of 1-Amino-2-(hydroxymethyl)cyclobutanecarboxylic Acid and Their Biological Evaluation as Ligands for the Glycine Binding Site of the NMDA Receptor / C.-J. Koch, G. Höfner, K. Polborn, K. T. Wanner // *Eur. J. Org. Chem.* – 2003. – № 12. – P. 2233–2242.
408. Williams R. M. Asymmetric syntheses of 1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid derivatives / R. M. Williams, G. J. Fegley // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991. – Vol. 113, № 23. – P. 8796–8806.
409. Diastereoselective Reduction of α -Imino Esters with Tris(trimethylsilyl)aluminium / M. Shimizu, Y. Niwa, T. Nagai, I. Hachiya // *Heterocycles.* – 2007. – Vol. 72, № 1. – P. 127–132.
410. α -Oximono-esters as precursors to heterocycles – generation of oxazinone N-oxides and cycloaddition to alkene dipolarophiles / F. Heaney, J. Fenlon, C. O'Mahony et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2003. – Vol. 1, № 23. – P. 4302–4316.
411. Intermolecular Carbon Radical Addition to Cyclic Nitrone / M. Ueda, H. Miyabe, N. Nonoguchi et al. // *Heterocycles.* – 2009. – Vol. 79, № 1. – P. 739–751.
412. Highly Diastereoselective Synthesis of 3-Indolyl-N-Substituted Glycine Derivatives via TFA-Promoted Friedel-Crafts Type Reaction of Indoles with Chiral Cyclic Glyoxylate Imine / F. Lei, Y.-J. Chen, Y. Sui et al. // *Synlett.* – 2003. – № 8. – P. 1160–1164.
413. Structure of an aromatization product of C-1027 chromophore / Y. Minami, K.-I. Yoshida, R. Azuma et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – Vol. 34, № 16. – P. 2633–2636.
414. Structure and cycloaromatization of a novel enediyne, C-1027 chromophore / K.-I. Yoshida, Y. Minami, R. Azuma et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – Vol. 34, № 16. – P. 2637–2640.
415. Synthesis and absolute stereochemistry of the aminosugar moiety of antibiotic C-1027 chromophore / K.-I. Iida, T. Ishii, M. Hiramata et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – Vol. 34, № 25. – P. 4079–4082.
416. Absolute configuration of C-1027 chromophore / K.-I. Iida, S. Fukuda, T. Tanaka et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37, № 28. – P. 4997–5000.
417. Monanchocidin: A New Apoptosis-Inducing Polycyclic Guanidine Alkaloid from the Marine Sponge *Monanchora pulchra* / A. G. Guzii, T. N. Makarieva, V. A. Denisenko et al. // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, № 19. – P. 4292–4295.
418. Oxazinin-1, -2 and -3 – A Novel Toxic Compound and Its Analogues from the Digestive Glands of *Mytilus galloprovincialis* / P. Ciminiello, C. Dell'Aversano, E. Fattorusso et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2001. – № 1. – P. 49–53.
419. Anti-Inflammatory Activity of Benzoxazinoids from Roots of *Coix lachryma-jobi* var. *Ma-yuen* / H. Otsuka, Y. Hirai, T. Nagao, K. Yamasaki // *J. Nat. Prod.* – 1988. – Vol. 51, № 1. – P. 74–79.

420. Kluge M. Double diastereoselective glucosidation of cyclic hemiacetals: Synthesis of the 1,4-benzoxazinone acetal glucosides GDIBOA and GDIMBOA from Gramineae / M. Kluge, D. Sicker // *Tetrahedron*. – 1996. – Vol. 52, № 31. – P. 10389–10398.
421. Bravo H. R. Decomposition in aprotic solvents of 2,4-dihydroxy-7-methoxy-1,4-benzoxazin-3-one, a hydroxamic acid from cereals / H. R. Bravo, H. M. Niemeyer // *Tetrahedron*. – 1985. – Vol. 41, № 21. – P. 4983–4986.
422. Пат. 86082 Україна, МПК C07D 413/06, C07D 413/14, C07D 265/10, A61K 31/537 / Похідні 4-арилморфолін-3-ону, спосіб їх одержання і їх застосування в терапії / Е. А. Ксав'єс, П. Вінченко. – № а 2007 01878 ; заявл. 20.07.2005 ; опубл. 25.03.2009 ; бюл. пром. власн. № 6 (2009).
423. Evaluation of basic, heterocyclic ring systems as templates for use as potassium competitive acid blockers (pCABs) / T. Panchal, N. Bailey, M. Bamford et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, № 23. – P. 6813–6817.
424. Enantioselectivity in Cardioprotection induced by (S)-(-)-2,2-Dimethyl-N-(4'-acetamido-benzyl)-4-spiromorpholone-chromane / S. Rapposelli, V. Calderone, R. Cirilli et al. // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52, № 5. – P. 1477–1480.
425. Hashimoto Y. Chemistry of biologically active benzoxazinoids / Y. Hashimoto, K. Shudo // *Phytochemistry*. – 1996. – Vol. 43, № 3. – P. 551–559.
426. Discovery of Lu AE51090, an allosteric muscarinic M₁ agonist: pro-cognitive potential alone and as add-on to antipsychotic treatment / A. G. Sams, G. K. Mikkelsen, K. Larsen et al. // *Abstr. XXI-st EFMC-ISMIC Intern. Symp. on Med. Chem.* – Brussels, Belgium // *Drugs Fut.* – 2010. – Vol. 35, Suppl. A. – P. 18.
427. Discovery of N-{1-[3-(3-Oxo-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl)propyl]piperidin-4-yl}-2-phenylacetamide (Lu AE51090): An Allosteric Muscarinic M₁ Receptor Agonist with Unprecedented Selectivity and Procognitive Potential / A. G. Sams, M. Hentzer, G. K. Mikkelsen et al. // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53, № 17. – P. 6386–6397.
428. Hashimoto Y. A multi-centered electrophile formed from a unique bioactive cyclic hydroxamic acid, 4-hydroxy-7-methoxy-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one / Y. Hashimoto, T. Ishizaki, K. Shudo // *Tetrahedron*. – 1991. – Vol. 47, № 10-11. – P. 1837–1860.
429. Synthesis of 2-(4-substitutedmethylpiperazin-1-yl)-N-(3,4-dihydro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl)acetamides and their positive inotropic evaluation / X.-K. Liu, X. Cui, L. Hong et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, № 7. – P. 3027–3031.
430. Synthesis of 2-(4-substituted benzyl-1,4-diazepan-1-yl)-N-(3,4-dihydro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl)acetamides and their positive inotropic evaluation / K. Yang, L.-P. Sun, J.-Y. Liu et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, № 15. – P. 4464–4467.
431. Conformationally tailored N-[(2-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)carbonyl]proline templates as molecular tools for the design of peptidomimetics. Design and synthesis of fibrinogen receptor antagonists / P. Štefanič, Z. Simončič, M. Breznik et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – Vol. 2, № 10. – P. 1511–1517.
432. Synthesis of novel 7-benzylamino-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ones as anticonvulsant agents / Z.-T. Piao, L.-P. Guan, L.-M. Zhao et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43, № 6. – P. 1216–1221.
433. 8-[2-(4-Aryl-1-piperazinyl)ethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ones: Dual-acting 5-HT₁ receptor antagonists and serotonin reuptake inhibitors – Part II / S. M. Bromidge, B. Bertani, M. Borriello et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009 – Vol. 19, № 8. – P. 2338–2342.
434. Fluconazole analogues containing 2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one or 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one moieties, a novel class of anti-*Candida* agents / H. B. Borate, S. R. Maujan, S. P. Sawargave et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, № 2. – P. 722–725.
435. Synthesis of novel 1,4-benzoxazin-3-one derivatives as inhibitors against tyrosine kinases / T. Honda, T. Terao, H. Aono, M. Ban // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 17, № 2. – P. 699–708.
436. Studies towards topical selective β_2 -adrenoceptor agonists with a long duration of action / T. Bouyssou, K. Rudolf, C. Hoenke et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, № 17. – P. 5237–5240.
437. Use of 5-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ones as β_2 -adrenoceptor agonists / C. Hoenke, T. Bouyssou, C. S. Tautermann et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, № 23. – P. 6640–6644.

438. Discovery of olodaterol, a novel inhaled β_2 -adrenoceptor agonist with a 24 h bronchodilatory efficacy / T. Bouyssou, C. Hoenke, K. Rudolf et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, № 4. – P. 1410–1414.
439. Preparation of diastereomerically pure immunologically active carbocyclic normuramyl dipeptide analogues / D. Kikelj, J. Kidrič, P. Pristovšek et al. // *Tetrahedron.* – 1992. – Vol. 48, № 28. – P. 5915–5932.
440. Sequential ring-opening of *trans*-1,4-cyclohexadiene dioxide for an expedient modular approach to 6,7-disubstituted ($\pm$)-hexahydro-benzo[1,4]oxazin-3-ones / M. Scheunemann, D. Sorger, E. Kouznetsova et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 31. – P. 5497–5501.
441. Pseudo-allylic $A_{1,3}$ strain as a conformational control element: Stereoselective syntheses of ψ [CH₂O] pseudodipeptides / N. J. Anthony, R. P. Gomez, W. J. Holtz et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol. 36, № 22. – P. 3821–3824.
442. Stereochemical studies, 47, saturated heterocycles, 25 a simple stereospecific synthesis of oxazasteroids / G. Bernáth, F. Fülöp, G. Argay et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1981. – Vol. 22, № 38. – P. 3797–3800.
443. Mederski W. W. K. R. Practical and Efficient Processes for the Preparation of 4-(4-Aminophenyl) morpholin-3-ones on a Larger Scale: Precursor of Factor Xa Inhibitors / W. W. K. R. Mederski, P. L. Wendel, M. Woissyk // *Heterocycles.* – 2007. – Vol. 74, № 1. – P. 437–445.
444. Norman B. H. Alkylation Studies of N-Protected-5-substituted Morpholin-3-ones. A Stereoselective Approach to Novel Methylene Ether Dipeptide Isosteres / B. H. Norman, J. S. Kroin // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 61, № 15. – P. 4990–4998.
445. Пат. 52083676 Япония, МПК A61K 31/535, C07D 265/32. Novel morpholinone derivative / M. Hiroshi, O. Katsuya, E. Hiroshi et al. – № 51-236 ; заявл. 01.01.1976 ; опубли. 12.07.1977 // РЖХим. – 1979. – 40128П.
446. Ghosh A. K. Stereoselective reduction of α -hydroxy oxime ethers: a convenient route to *cis*-1,2-amino alcohols / A. K. Ghosh, S. P. McKee, W. M. Sanders // *Tetrahedron Lett.* – 1991. – Vol. 32, № 6. – P. 711–714.
447. Тлехусеж М. А. Синтез новых полифункциональных гетероциклических соединений на основе замещенных 3-амино-4-гидроксипутанамидов / М. А. Тлехусеж, Л. А. Бадовская // Новые направления в химии гетероциклических соединений : междунар. науч-техн. конф. : тез. докл. – Кисловодск, 2009. – С. 453.
448. Schoemaker H. E. 5-Exo-Trig vs 6-Endo-Trig α -acyliminium ion-olefin cyclisations stereoselective synthesis of 7-(1-formyloxy-pent-1-yl)-1-aza-4-oxa-spiro[4.5]decane-2-ones / H. E. Schoemaker, C. Kruk, W. N. Speckamp // *Tetrahedron Lett.* – 1979. – Vol. 20, № 26. – P. 2437–2440.
449. Schoemaker H. E. Stereocontrolled synthesis of functionalized 1-azaspirans: Efficient synthesis of perhydrohistrionicotoxin / H. E. Schoemaker, W. N. Speckamp // *Tetrahedron.* – 1980. – Vol. 36, № 7. – P. 951–958.
450. Pansare S. V. Enantioselective synthesis of α -hydroxy γ -butyrolactones from an ephedrine-derived morpholine-dione / S. V. Pansare, B. A. Shinkre, A. Bhattacharyya // *Tetrahedron.* – 2002. – Vol. 58, № 44. – P. 8985–8991.
451. Pansare S. V. Enantioselective synthesis of pantolactone analogues from an ephedrine-derived morpholine-dione / S. V. Pansare, A. Bhattacharyya // *Tetrahedron.* – 2003. – Vol. 59, № 18. – P. 3275–3282.
452. Pansare S. V. Enantioselective synthesis of (*R*)-homocitric acid lactone / S. V. Pansare, V. A. Adsool // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 40. – P. 7099–7101.
453. Adsool V. A. An enantioselective approach to (+)-laurencin / V. A. Adsool, S. V. Pansare // *Org. Biomol. Chem.* – 2008. – Vol. 6, № 11. – P. 2011–2015.
454. Pfeil E. Synthesis of Oxalactams (2-Morpholinones) from Aziridinium Tetrafluoroborates and Hydroxy Esters / E. Pfeil, U. Harder // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1967. – Vol. 6, № 2. – P. 178.
455. Insertion of the methylene-oxy surrogate of the amide bond into Boc-Val-Leu-OH: X-ray crystal structure, solution conformation and molecular modelling study / G. Villeneuve, J. DiMaio, M. Drouin, A. G. Michel // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1994. – № 7. – P. 1631–1640.
456. Syntheses and biological activities of bombesin analogs modified in the C-terminal dipeptide part / M. Llinares, C. Devin, J. Azay et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 1997. – Vol. 32, № 10. – P. 767–780.

457. Novel Morpholinone-Based D-Phe-Pro-Arg Mimics as Potential Thrombin Inhibitors: Design, Synthesis, and X-ray Crystal Structure of an Enzyme Inhibitor Complex / A. Dahlgren, P.-O. Johansson, I. Kvarnström et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 10, № 6. – P. 1829–1839.
458. Proline-like β -turn mimics accessed via Ugi reaction involving monoprotected hydrazines / M. Krasavin, V. Parchinsky, A. Shumsky et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 10. – P. 1367–1370.
459. Tetrahydrofuran amino acids: Secondary structure in tetrameric and octameric carbopeptoids derived from a D-allo 5-(aminomethyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic acid / N. L. Hungerford, T. D. W. Claridge, M. P. Watterson et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 2000. – № 21. – P. 3666–3679.
460. *Ley S. V.* A New Route to Butane-1,2-diacetals and the Development of Alternative Substitution Patterns to Facilitate Differential Protection of the Products / S. V. Ley, P. Michel // *Synlett.* – 2001. – № 11. – P. 1793–1795.
461. *Teller J.* In *Schaumann E., Ed.; Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry, Heterenes IV, Six-Membered and Larger Hetero-Rings with Maximum Unsaturation.* Georg Thieme: Stuttgart. – 1997. – Vol. E 9a. – P. 141–177.
462. *Feng G.* One-pot regioselective annulation toward 3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazine scaffolds under controlled microwave heating / G. Feng, J. Wu, W.-M. Dai // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62, № 19. – P. 4635–4642.
463. [Omim][BF₄], a green and recyclable ionic liquid medium for the one-pot chemoselective synthesis of benzoxazinones / A. Sharifi, M. Barazandeh, M. S. Abaee, M. Mirzaei // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 14. – P. 1852–1855.
464. Microwave-assisted one-pot U-4CR and intramolecular O-alkylation toward heterocyclic scaffolds / X. Xing, J. Wu, G. Feng, W.-M. Dai // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62, № 29. – P. 6774–6781.
465. Tandem Ugi MCR/Mitsunobu Cyclization as a Short, Protecting-Group-Free Route to Benzoxazinones with Four Diversity Points / L. Banfi, A. Basso, L. Giardini et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – № 1. – P. 100–109.
466. *Štefanič P.* Synthesis of alkyl 4-alkyl-2-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-carboxylates as peptidomimetic building blocks / P. Štefanič, K. Turnšek, D. Kikelj // *Tetrahedron.* – 2003. – Vol. 59, № 36. – P. 7123–7129.
467. The design of efficient and selective routes to pyridyl analogues of 3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-(benzothiazine or benzoxazine)-6-carbaldehydes / G. Brooks, S. Dabbs, D. T. Davies et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 38. – P. 5035–5037.
468. Development of an Efficient Large-Scale Synthesis for a 4H-imidazo[5,1-c][1,4]benzoxazine-3-carboxamide Derivative for Depression and Anxiety / N. Giubellina, P. Stabile, G. Laval et al. // *Org. Process Res. Dev.* – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 859–867.
469. A simple and facile route for the synthesis of 2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ones via reductive cyclization of 2-(2-nitrophenoxy)acetonitrile adducts in the presence of Fe/acetic acid / C. Ramesh, B. R. Raju, V. Kavala et al. // *Tetrahedron.* – 2011. – Vol. 67, № 6. – P. 1187–1192.
470. Новые бензаннелированные лактамные системы ряда бензоксазинона / И. А. Вихров, Т. А. Христолюбова, А. В. Иващенко, А. В. Смирнов // Основные тенденции развития химии в начале XXI века : Междунар. науч.-техн. конф. : тез. докл. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 340.
471. Нові похідні 2-меркаптоаніліну як потенційні біологічно активні сполуки / Ю. І. Губський, О. В. Вельчинська, А. С. Ягупова та ін. // Фармація України. Погляд у майбутнє : VII Нац. з'їзд фармацевтів України : тези доп. – Харків, 2010. – Т. 1. – С. 34.
472. *Al-Huniti M. H.* Heterocycles [h]Fused on 4-Oxoquinoline-3-carboxylic Acid, II. A Facile Synthesis of Some 2,7-Dioxo[1,4]thiazino[2,3-h]quinoline-8-carboxylic Acids / M. H. Al-Huniti, J. A. Zahra, M. M. El-Abadelah // *Heterocycles.* – 2007. – Vol. 71, № 2. – P. 411–418.
473. Copper(I)-Catalyzed One-Pot Synthesis of 2H-1,4-Benzoxazin-3-(4H)-ones from o-Halophenols and 2-Chloroacetamides / E. Feng, H. Huang, Y. Zhou et al. // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74, № 7. – P. 2846–2849.
474. *Chen D.* An efficient cascade synthesis of various 2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ones from o-halophenols and 2-halo-amides catalyzed by CuI / D. Chen, G. Shen, W. Bao // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – Vol. 7, № 19. – P. 4067–4073.

475. *Rajanarendar E.* A one-pot synthesis of isoxazolyl benzo[b][1,4]oxazin-3(4*H*)-ones via Smiles rearrangement / E. Rajanarendar, M. N. Reddy, K. R. Murthy // *Ind. J. Chem., B.* – 2010. – Vol. 49, № 10. – P. 1413–1416.
476. Microwave irradiation: Wittig olefination of lactones and amides / G. Sabitha, M. M. Reddy, D. Srinivas, J. S. Yadov // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40, № 1. – P. 165–166.
477. Пат. 10129725 Германия, МПК А61К 31/421, А61К 31/422, А61К 31/535. Kombinationstherapie substituierter Oxazolidinone / A. Straub, T. Lampe, J. Pernerstorfer et al. – № 10129725.4 ; заявл. 20.06.2001 ; опубл. 02.01.2003.
478. Пат. 2321407 Россия, МПК А61К 31/5377, А61К 31/4365, А61Р 7/12 / А. Штрауб, Т. Лампе, Й. Пернерштрофер и др. – № 2004101404/15 ; заявл. 07.06.2002 ; опубл. 10.04.2008.
479. *Norman B. H.* Stereoselective synthesis of novel methylene ether dipeptide isosteres / B. H. Norman, J. S. Kroin // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol. 36, № 24. – P. 4151–4154.
480. Synthesis of 2-Benzylidene and 2-Hetarylmethyl Derivatives of 2*H*-1,4-Benzoxazin-3-(4*H*)-ones as Neuroprotecting Agents / H. Ankati, S. K. Akubathini, S. R. D'Mello, E. R. Biehl // *Synth. Comm.* – 2010. – Vol. 40, № 16. – P. 2364–2376.
481. *Ilaš J.* Ring Opening of 2-(Benzylamino)-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ones and 2-Bromo-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ones / J. Ilaš, D. Kikelj // *Helv. Chim. Acta.* – 2008. – Vol. 91, № 4. – P. 654–664.
482. Hectochlorin and Morpholine Derivatives from the Thai Sea Hare, *Bursatella leachii* / S. Suntornchashweij, N. Chaichit, M. Isobe, K. Suwanborirux // *J. Nat. Prod.* – 2005. – Vol. 68, № 6. – P. 951–955.
483. New Dioxomorpholine Derivatives, Javanicunine A and B, from *Eupenicillium javanicum* / S. Nakadate, K. Nozawa, H. Horie et al. // *Heterocycles.* – 2006. – Vol. 68, № 9. – P. 1969–1972.
484. Dynamic polythioesters via ring-opening polymerization of 1,4-thiazine-2,5-diones / Y. Ura, M. Al-Sayah, J. Montenegro et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – Vol. 7, № 14. – P. 2878–2884.
485. Пат. 2723247 США, C07D 265/32, C08K 5/35. Ethylene oxamates and acrylonitrile polymer solutions in same / R. C. Harrington. – № 253955 ; заявл. 30.10.1951 ; опубл. 08.11.1955 // *C. A.* – 1956. – Vol. 50. – P. 3011.
486. Chiral 1,4-Morpholine-2,5-diones. Synthesis and Evaluation as Glucosidase Inhibitors / A. Arcelli, D. Balducci, A. Grandi et al. // *Monatsh. Chem.* – 2004. – Vol. 135, № 8. – P. 951–958.
487. Chiral 1,4-morpholin-2,5-dione derivatives as α -glucosidase inhibitors: Part 2 / A. Arcelli, D. Balducci, A. Grandi et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2005. – Vol. 16, № 8. – P. 1495–1501.
488. Synthesis of new chiral 1,4-morpholin-2,5-dione derivatives and evaluation as α -glucosidase inhibitors. Part 3 / A. Arcelli, D. Balducci, S. F. E. Neto et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2007. – Vol. 18, № 4. – P. 562–568.
489. *Фазылов С. Д.* Гетероциклические производные эфедриновых алкалоидов / С. Д. Фазылов, А. М. Газалиев, О. А. Нуркенов // *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений «Кислород- и серосодержащие гетероциклы»* (под ред. В. Г. Карцева). – М. : IBS Press, 2003. – Т 1. – С. 429.
490. *Сейткасымов Ж. М.* Синтез 4-арилморфолин-2,3-дионов реакцией N-(2-гидроксипропил) ариламинов с диэтилоксалатом / Ж. М. Сейткасымов, С. Р. Туляганов, А. Н. Юнусов // *Химия гетероцикл. соед.* – 1971. – № 1. – С. 22–24.
491. *Drefahl G.* Aminoalkohole, XXIII. Die Reaktion alicyclischer 1,2-Aminoalkohole mit Oxalsäureestern / G. Drefahl, M. Hartmann, A. Skurk // *Chem. Ber.* – 1966. – Vol. 99, № 4. – S. 1174–1178.
492. *Drefahl G.* Aminoalkohole, XXII. Über die Reaktionen alicyclischer 1,2-Aminoalkohole mit Oxalsäureestern / G. Drefahl, M. Hartmann, A. Skurk // *Chem. Ber.* – 1966. – Vol. 99, № 4. – S. 1168–1173.
493. *Drefahl G.* Aminoalkohole, XXIV. Notiz über 4-Methyl- und 4-Cyclohexyl-morpholin-dion-(2,3) / G. Drefahl, M. Hartmann, A. Skurk // *Chem. Ber.* – 1966. – Vol. 99, № 8. – P. 2716–2717.
494. *Pansare S. V.* Enantioselective synthesis of β,β -dialkyl α -hydroxy γ -butyrolactones / S. V. Pansare, A. Bhattacharyya // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol. 42, № 52. – P. 9265–9267.
495. *Туляганов С. Р.* Синтез потенциальных фармакологически активных гетероциклов / С. Р. Туляганов, Ж. М. Сейткасымов, У. А. Балтабаев // *Узбекский хим. журн.* – 2002. – № 6. – С. 22–26.

496. *Murahashi S.-I.* Palladium-catalysed cross double carbonylation of amines and alcohols: synthesis of oxamates / S.-I. Murahashi, Y. Mitsue, K. Ike // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1987. – № 2. – P. 125.
497. *Vinsova J.* Morpholine-2,5-diones – Their Preparation and Exploitation / J. Vinsova // *Chem. Listy.* – 2001. – Vol. 95, № 1. – P. 22–27.
498. Electrogenated chiral cationic glycine equivalents – Part 2: Chiral 3-methoxy-2,5-morpholinediones from (*S*)- α -hydroxy acids and dimethyl aminomalonate / G. Kardassis, P. Brungs, C. Nothhelfer, E. Steckhan // *Tetrahedron.* – 1998. – Vol. 54, № 14. – P. 3479–3488.
499. *Vinsova J.* Biologically Active Depsipeptides / J. Vinsova, E. Kasafirek // *Chem. Listy.* – 1998. – Vol. 92, № 3. – P. 197–208.
500. *Hadley M. S.* The synthesis, reduction and cyclisation of N-(3-butynyl)-morpholin- and thiomorpholin-2,6-diones / M. S. Hadley, F. D. King, R. T. Martin // *Tetrahedron Lett.* – 1983. – Vol. 24, № 1. – P. 91–94.
501. *Skinner G. S.* Some 2,2-Disubstituted-3,5-morpholine-diones / G. S. Skinner, J. B. Bicking, J. R. Lovett // *J. Org. Chem.* – 1959. – Vol. 24, № 10. – P. 1587–1588.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
Раздел 1. Азиридины на основе аминоспиртов и их предшественников	5
1.1. Введение	5
1.2. Основные пути синтеза азиридинов	9
1.2.1. Формирование уходящих групп в молекулах amino- и азидоалкоголей.....	10
1.2.2. 1,2-Аминоспирты в условиях реакции Мицунобу	18
1.2.3. Реакции N-галогенсульфамидов с непердельными соединениями	23
1.2.4. Функционализация кратных связей.....	28
1.2.4.1. Агенты азиридинования непердельных соединений.....	29
1.2.4.2. Азиридины из иминов	34
1.2.5. Триазолины и азиридины с норборнанными фрагментами	35
1.2.6. Синтез азиридинов из эпоксидных соединений и других гетероциклов.....	39
1.3. Химические превращения азиридинов	47
1.3.1. Общие представления о раскрытии азиридинового цикла	47
1.3.2. Реакции азиридинов с аминами и азидами	49
1.3.3. Взаимодействие с O-нуклеофилами	55
1.3.4. Взаимодействие с другими нуклеофилами.....	60
1.3.5. Изомеризации и перегруппировки. Превращение азиридинов в другие циклические системы	66
1.4. Избранные методики синтеза азиридинов	81
<i>Список использованной литературы к разделу 1</i>	84
Раздел 2. Азетидины. Методы синтеза, реакции, биологическая активность	100
2.1. Характеристика и биологическая активность	100
2.2. Методы синтеза азетидинов	106
2.2.1. Азетидины из аминоспиртов	106
2.2.2. Получение азетидинов из эпоксидных соединений.....	114
2.2.3. Превращение азиридинов в азетидины	120
2.2.4. Другие методы синтеза	127
2.3. Некоторые превращения замещенных азетидинов	134
2.4. Избранные методики синтеза азетидинов	141
<i>Список использованной литературы к разделу 2</i>	143
Раздел 3. Синтез пяти-семичленных гетероциклов с одним атомом азота из аминоспиртов и их предшественников	150
3.1. Нахождение в природе. Биологическая активность. Пути использования.....	150
3.2. Трансформация аминоспиртов в пяти-семичленные азотсодержащие гетероциклические системы	158
3.2.1. Действие хлористого тионила, кислот и их солей	159
3.2.2. Реакция Мицунобу. Действие карбонилдидимидозола	162
3.2.3. Оксидативная и восстановительная циклизация аминоспиртов	165
3.2.4. Другие пути превращения аминоалкоголей	167
3.3. Синтез пяти- и шестичленных азотистых гетероциклов на основе эпоксидных соединений.....	173
3.3.1. Использование аминоэпоксидов.....	173
3.3.2. Гетероциклизации в реакциях аминолиза эпоксидных соединений	180
3.3.3. Синтез азотистых гетероциклов с использованием тозилсодержащих реагентов	184
3.3.4. Гетероциклизации эпоксидных производных каркасных аминов.....	187
3.4. Синтезы на основе азиридинов	190
3.4.1. Интермолекулярные превращения азиридинов в пяти- и шестичленные азотсодержащие циклы	190
3.4.2. Интрамолекулярные превращения азиридинов	194
3.4.3. Расширение азиридинового цикла в присутствии кислот и оснований.....	197
3.5. Другие методы	202
3.6. Избранные методики синтеза азициклоалканов	212
<i>Список использованной литературы к разделу 3</i>	214

Раздел 4. 1,3-Оксазолидины. Методы синтеза, реакции, применение	230
4.1. Введение	230
4.2. Стереохимические аспекты поведения оксазолидинов	230
4.3. Синтез оксазолидинов из аминспиртов. Реагенты и катализаторы. Другие методы.....	236
4.3.1. Взаимодействие аминспиртов с альдегидами и кетонами	236
4.3.2. Взаимодействие аминспиртов с гем-алкоксисоединениями и их аналогами.....	251
4.3.3. Гетероциклизация аминспиртов с участием дикарбонильных соединений.....	257
4.3.4. Другие методы.....	262
4.4. Синтез оксазолидинов из эпоксидов и азиридинов	269
4.5. Новые данные о реакционной способности 1,3-оксазолидинов	279
4.5.1. Гидролитическое расщепление.....	280
4.5.2. Синтез N-замещенных оксазолидинов	282
4.5.3. Восстановление и окисление 1,3-оксазолидинов.....	283
4.5.4. Взаимодействие с элементарноорганическими соединениями	288
4.5.5. Превращение 1,3-оксазолидинов в другие гетероциклические системы	292
4.6. Пути использования 1,3-оксазолидинов.....	296
4.7. Избранные методики синтеза 1,3-оксазолидинов	303
<i>Список использованной литературы к разделу 4</i>	308
Раздел 5. 1,3-Оксазолины на основе 2-аминоалкоголей. Получение, реакции, биологическая активность	323
5.1. Введение	323
5.2. Получение оксазолинов на основе вицинальных аминспиртов.....	324
5.2.1. Взаимодействие аминспиртов с ацилгалогенидами и их аналогами	324
5.2.2. Взаимодействие аминспиртов с нитрилами	330
5.2.3. Взаимодействие с иминоэфиром и родственными соединениями	333
5.2.4. Синтезы с участием фосфор-, серо- и фторсодержащих реагентов.....	336
5.2.5. Оксидативные синтезы оксазолинов.....	342
5.3. Другие методы синтеза оксазолинов	346
5.4. Основные реакции оксазолинов.....	356
5.4.1. Реакции раскрытия оксазолинового цикла	356
5.4.2. Введение алкильных, алкенильных и алкинильных остатков.....	361
5.4.3. Восстановление и окисление.....	366
5.4.4. Превращение оксазолинов в другие гетероциклические системы.....	368
5.5. Оксиранилоксазолины. Синтез и свойства	372
5.6. Биологическая активность оксазолинов и их производных	375
5.7. Оксазолины – лиганды для асимметрического катализа	380
5.8. Избранные методики синтеза 1,3-оксазолинов.....	390
<i>Список использованной литературы к разделу 5</i>	392
Раздел 6. 1,3-Оксазолидин-2-оны. Методы синтеза, реакции, применение	407
6.1. Введение	407
6.2. Получение оксазолидин-2-онов из аминспиртов	408
6.2.1. Синтезы с участием фосгена и его аналогов	408
6.2.2. Синтезы на основе N-ацилзамещенных аминокислот	416
6.2.3. Взаимодействие с окислами углерода.....	427
6.3. Получение оксазолидин-2-онов с участием эпоксидных соединений	435
6.3.1. Взаимодействие аминэпоксидов с карбонатами щелочных металлов.....	435
6.3.2. Гетероциклизация эпоксикарбаматов	437
6.3.3. Синтезы с участием изоцианатов	443
6.4. Другие методы синтеза с участием кислородсодержащих соединений.....	450
6.5. Расширение азиридиновых систем	456
6.6. Химические превращения оксазолидин-2-онов	463
6.6.1. Реакции гидролиза.....	463
6.6.2. Методы восстановления и окисления	467
6.6.3. N-Алкил- и N-арилсодержащие производные оксазолидин-2-онов	472
6.6.4. N-ацилсодержащие гетероциклы.....	478
6.6.5. Трансформация оксазолидин-2-онов в другие циклические системы	487
6.7. Пути использования оксазолидин-2-онов	495
6.7.1. Оксазолидиноны в химии природных соединений.....	495

6.7.2. Вспомогательные агенты для проведения химических реакций.....	499
6.7.3. Биологическая активность замещенных оксазолидин-2-онов	501
6.8. Избранные методики синтеза оксазолидинонов.....	512
<i>Список использованной литературы к разделу 6</i>	519

Раздел 7. Шестичленные 1,4-оксазагетероциклические системы.

Синтез, структура, реакционная способность и биологическая активность	547
7.1. Характеристика и биологическая активность морфолинов	547
7.2. Методы синтеза морфолинов	550
7.2.1. Синтез морфолинов на основе вицинальных аминспиртов и их N- и O-замещенных аналогов	550
7.2.2. One-pot синтез морфолинов и феноксазинов из эпоксидов и азиридинов	566
7.2.3. Методы синтеза феноксазинов на основе o-аминофенолов и их N- и O-производных ...	572
7.2.4. Получение феноксазинов из производных o-галогенфенолов, o-нитрозофенолов, o-нитрофенолов и o-галогенанилинов.....	579
7.2.5. Другие методы синтеза морфолинов и феноксазинов.....	581
7.3. Реакционная способность морфолинов	586
7.4. Морфолин-2-оны. Методы синтеза и реакционная способность.....	589
7.5. Морфолин-3-оны. Методы синтеза и реакционная способность.....	601
7.6. Морфолиндионы (дикетоморфолины). Методы синтеза, нахождение в природе, применение и биологическая активность.....	609
7.7. Избранные методики синтеза морфолинов, морфолонов и морфолиндионов	613
<i>Список использованной литературы к разделу 7</i>	616

Наукове видання

Кас'ян Лілія Іванівна

Пальчиков Віталій Олександрович

Токар Андрій Володимирович

ОКСАЗАГЕТЕРОЦИКЛИ НА ОСНОВІ АМІНОСПИРТІВ, ЕПОКСИДІВ ТА АЗИРИДИНІВ

Монографія

Російською мовою

Редактор В. Д. Маловик

Технічний редактор В. А. Усенко

Коректор В. Д. Маловик

Комп'ютерна верстка О. М. Гришкіної

Підписано до друку 15.10.2012. Формат 70×108¹/₁₆. Папір друкарський. Друк плоский.
Ум. друк. арк. 56,35. Ум. фарбовідб. 57,27. Обл.-вид. арк. 58,0. Тираж 300 прим.
Вид. № 1712. Зам. № .

Свідоцтво держреєстрації ДК № 289 від 21.12.2000 р.

ДП «Видавництво ДНУ»,

пр. Гагаріна, 72, м. Дніпропетровськ, 49010

Друкарня ДНУ, вул. Наукова, 5, м. Дніпропетровськ, 49050